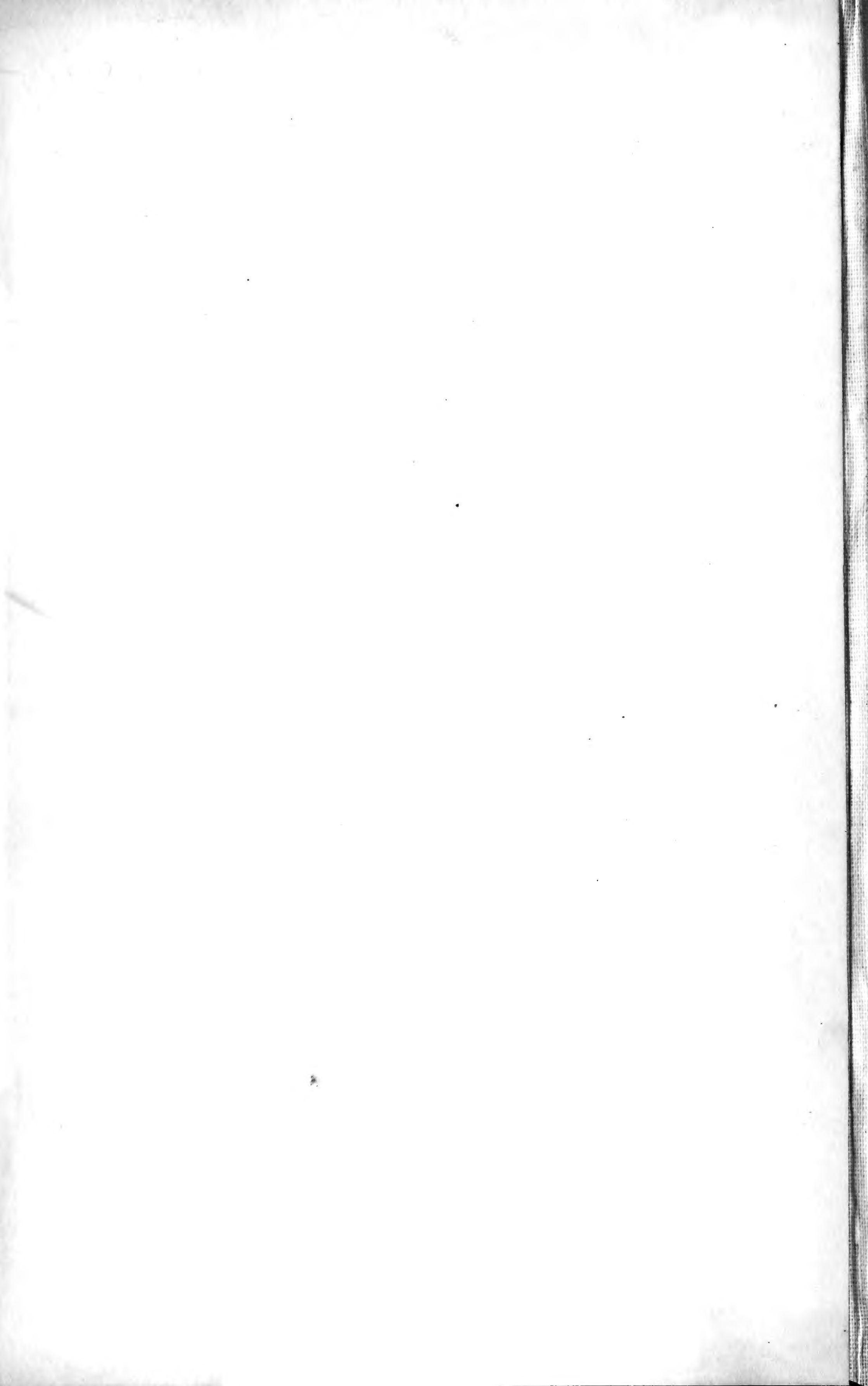
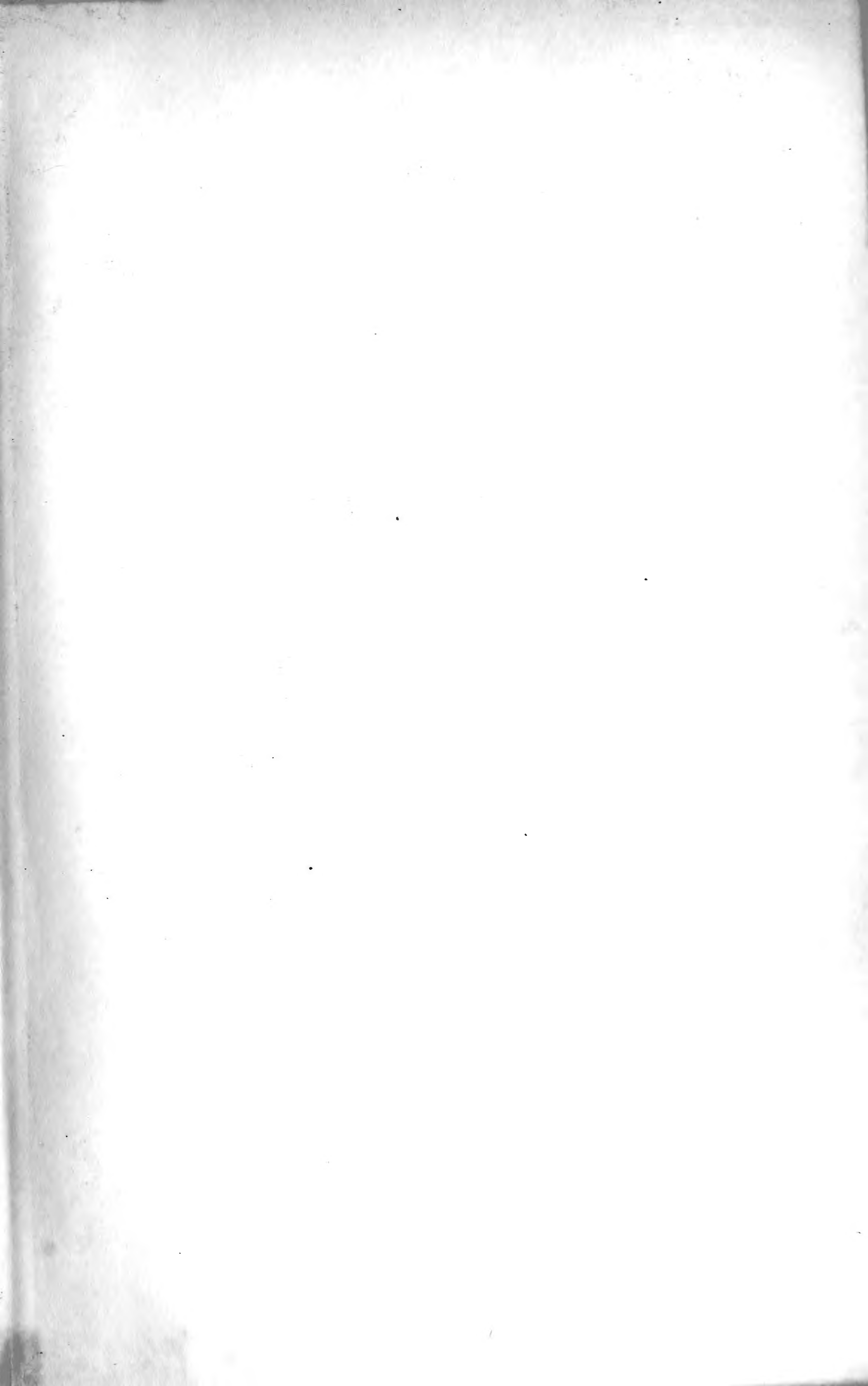
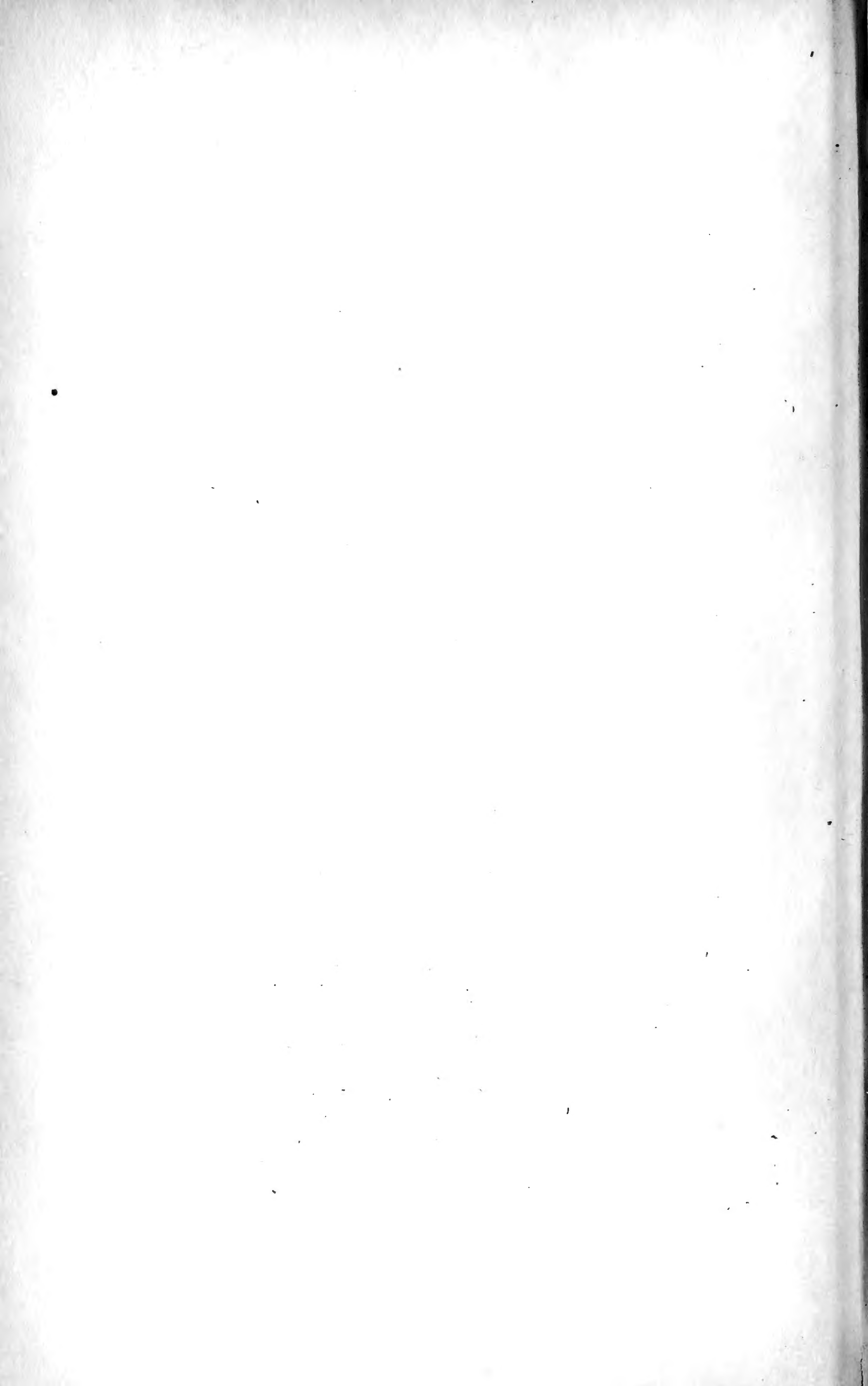

3 1761 07549971 5







Handbuch der pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Geh. Ober-Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin; Prof. Dr. **Apolant**, Frankfurt a. M.; Geh. Hofrat Prof. Dr. **Th. Axenfeld**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest; Stabsarzt Dr. **Walter Bierast**, Halle a. S.; Stabsarzt Prof. Dr. **Boehncke**, Frankfurt a. M.; städt. Ober-Tierarzt Dr. **J. Bongert**, Berlin; Dr. **H. Braun**, Berlin; Prof. Dr. **C. Bruck**, Breslau; Prof. Dr. **H. Bruns**, Gelsenkirchen; Prof. Dr. **E. Bürgi**, Bern; Prof. Dr. **Buschke**, Berlin; Prof. Dr. **Calmette**, Lille; Ober-Tierarzt Dr. **S. Carl**, Karlsruhe i. B.; Dr. **H. Carrière**, Bern; Prof. Dr. **M. Casper**, Breslau; Prof. Dr. **H. Conradi**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin-Reichenhall; Ministerialrat Prof. Dr. **Dieudonné**, München; Prof. Regimentsarzt Dr. **R. Doerr**, Wien; Prof. Dr. **F. Doflein**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **Dujardin-Beaumetz**, Paris; Wirkl. Geh. Rat Exzellenz Prof. Dr. **P. Ehrlich**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **van Ermengem**, Gent (Belgien); Dr. **Eyre**, Guy's Hospital, London; Prof. Dr. **M. Ficker**, Berlin; Stabsarzt Dr. **W. Fornet**, Berlin-Halensee; Prof. Dr. **E. Friedberger**, Berlin; Prof. Dr. **U. Friedemann**, Berlin; Stabsarzt Prof. Dr. **Fülleborn**, Hamburg; Dr. **H. A. Gins**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Fr. Glage**, Hamburg; Prof. Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien; Prof. Dr. **Gougerot**, Paris; Reg.-Rat Prof. Dr. **Haendel**, Berlin; Prof. Dr. **M. Hahn**, Freiburg i. Br.; Dr. **Hallwachs**, Znin; Prof. Dr. **M. Hartmann**, Berlin; Dr. **O. Hartoch**, St. Petersburg-Bern; Privat-Dozent Dr. **O. Heller**, Bern-Dresden; Oberstabsarzt Dr. **Hetsch**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **B. Heymann**, Berlin; Prof. Dr. **von Hibler** †, Innsbruck; Oberstabsarzt Prof. Dr. **Hübener**, Berlin; Hofrat Prof. Dr. **Hutyra**, Budapest; Prof. Dr. **M. Jacoby**, Berlin; Prof. Dr. **Jadassohn**, Bern; Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen; Prof. Dr. **G. Jochmann**, Berlin; Ober-Medizinalrat Prof. Dr. **Joest**, Dresden; Dr. **Victor Jollos**, München; Prof. Dr. **Kartulis**, Alexandrien; Dr. **Fr. Keysser**, Jena; Prof. Dr. **Kitt**, München; Prof. Dr. **Josef Koch**, Berlin; Dr. **Otto Köhler**, München; Prof. Dr. **W. Kolle**, Bern; Prof. Dr. **H. Kossel**, Heidelberg; Prof. Dr. **R. Kraus**, Wien; Dr. **Krumbein**, Bern; Prof. Dr. **E. Küster**, Berlin; Oberstabsarzt Dr. **Kutscher**, Karlsruhe; Prof. Dr. **K. Landsteiner**, Wien; Dr. **Lange**, Berlin; Geh.-Rat Prof. Dr. **O. Lentz**, Berlin; Dr. **J. Leuchs**, Würzburg; Prof. Dr. **W. von Lingelsheim**, Beuthen (Ober-Schlesien); Dr. **B. Lipschütz**, Wien; Dr. **E. Loewenstein**, Wien; Dr. **Loewenthal**, Berlin; Prof. Dr. **A. Looss**, Cairo; Prof. Dr. **A. Lustig**, Florenz; Dr. **Martin Mayer**, Hamburg; Prof. Dr. **El. Metschnikoff**, Paris; Dr. **K. F. Meyer**, Philadelphia; Prof. Dr. **G. Michaelis**, Berlin; Prof. Dr. **J. Morgenroth**, Berlin; Marine-Oberstabsarzt Prof. Dr. **Mühlens**, Hamburg; Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **F. Neufeld**, Berlin; Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. **von Ostertag**, Berlin; Physikus Dr. **M. Otto**, Hamburg; Stabsarzt Prof. Dr. **R. Otto**, Berlin; Hofrat Prof. Dr. **Paltauf**, Wien; Prof. Dr. **J. Petruschky**, Danzig; Prof. Dr. **Ernst P. Pick**, Wien; Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg; Dr. **Kurt Poppe**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Prausnitz**, Breslau; Prof. Dr. **H. Preisz**, Budapest; Priv.-Doz. Dr. **Ernst Přibram**, Wien; Priv.-Doz. Dr. **H. Reiter**, Königsberg i. Pr.; Dr. **Hans Ritz**, Frankfurt a. M.; Priv.-Doz. Dr. **M. Rothermundt**, Bern; Marine-Generalarzt Prof. Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel; Prof. Dr. **Hans Sachs**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Scheller**, Breslau; Prof. Dr. **Claus Schilling**, Berlin; Prof. Dr. **M. Schlegel**, Freiburg i. Br.; Priv.-Doz. Dr. **W. Schürmann**, Bern; Prof. Dr. **Sobernheim**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Stäubli**, Basel; Dr. **Steffenhagen**, Berlin; Dr. **Robert Stein**, Wien; Dr. **Titze**, Berlin; Dr. **E. Tomarkin**, Bern; Geh.-Rat Prof. Dr. **Uhlenhuth**, Straßburg i. E.; Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. von Wassermann**, Berlin; Dr. **M. Wassermann**, Berlin; Prof. Dr. **W. Weichardt**, Erlangen; Dr. **Weinberg**, Paris; Dr. **von Werdt**, Innsbruck; Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **E. Wernicke**, Posen; Prof. Dr. **A. Wladimiroff**, St. Petersburg; Reg.-Rat Prof. Dr. **Zwick**, Berlin

Herausgegeben von

Dr. W. Kolle und **Dr. A. von Wassermann**

o. Professor der Hygiene u. Bakteriologie an der Universität und Direktor des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

ordentl. Honorar-Professor in der medizin. Fakultät der Universität Berlin, Geh. Med.-Rat

Zweite vermehrte Auflage

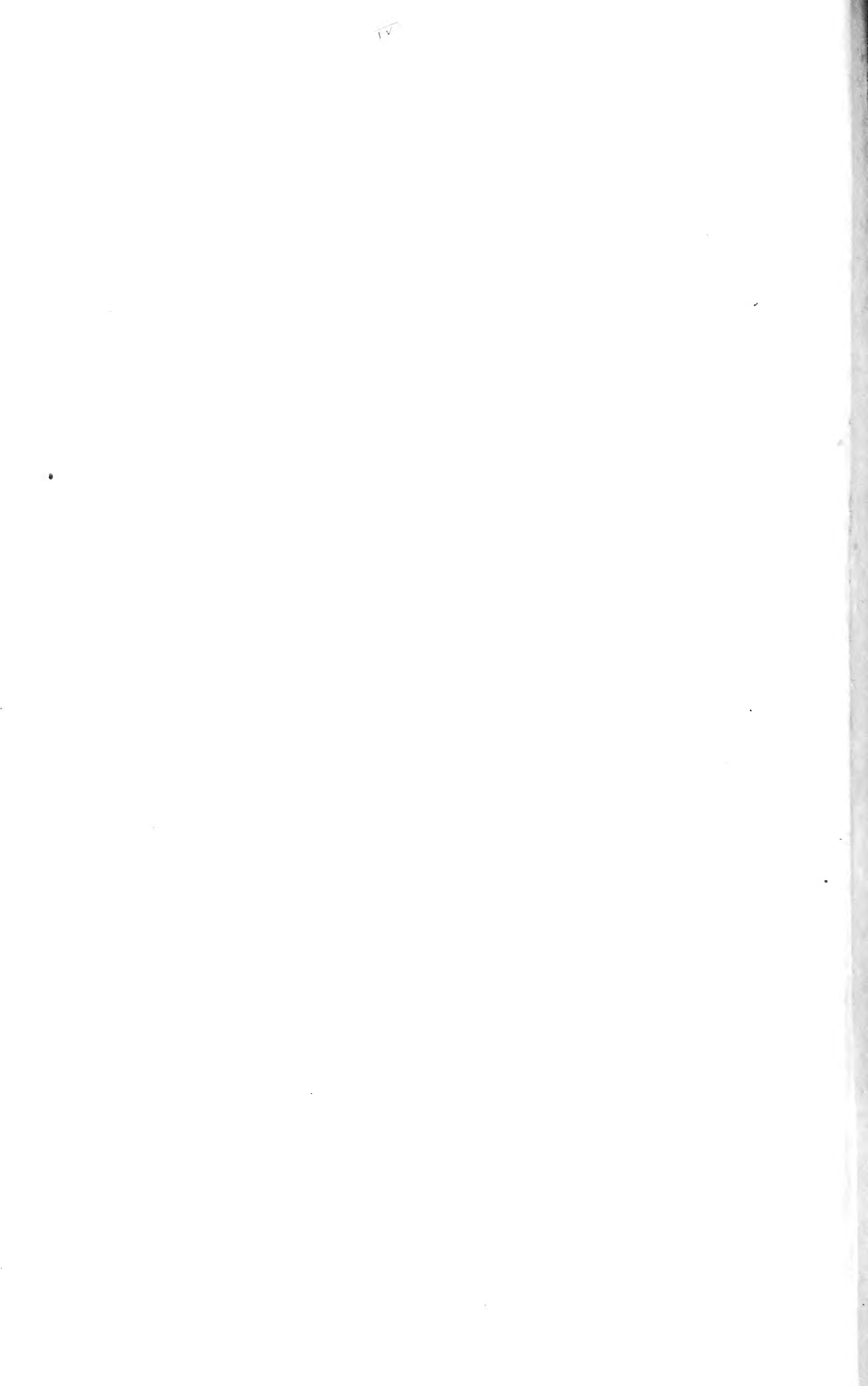
Dritter Band

Mit 3 Tafeln, 40 Abbildungen und 13 Photogrammen im Text



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1913

Inhaltsverzeichnis.



I.

Experimentelle spezifische Diagnostik mittels Agglutination, Bakterizidie (Lyse) und Komplementbindung.

Von

Prof. **H. Sachs** und Dr. **H. Ritz**

in Frankfurt a. M.

Die experimentelle spezifische Diagnostik mittels Immunsubstanzen, die Serodiagnostik, ist wissenschaftlich begründet durch das allgemeine biologische Gesetz der Spezifizität der Antikörperreaktionen. Dadurch, daß die auf immunisatorischem Wege erzeugten Immunstoffe spezifisch auf dasjenige Substrat einwirken, durch welches sie erzeugt sind, ist es möglich, diese Reaktionsprodukte des tierischen Organismus zu diagnostischen Zwecken zu verwenden, wie dies zum ersten Male durch die den Grundstein der Serodiagnostik bedeutenden Arbeiten R. Pfeiffers geschehen ist. Allerdings ist bei den hier vorliegenden Erscheinungen eine absolute Spezifizität der Reagentien im Sinne der anatomischen und Artdifferenzierung, wie bekannt, nicht immer vorhanden. Wie aber die Ehrlichschen Vorstellungen, welche in der Seitenkettentheorie zum Ausdruck kommen, die Spezifizität der Antikörper überhaupt dem Verständnis zugänglich gemacht haben, so waren sie auch geeignet, das scheinbare Durchbrechen des Spezifizitätsbegriffes in befriedigender Weise zu erklären und es sogar als selbstverständlich erscheinen zu lassen. Denn durch die Konzeption der Rezeptoren ist auch eine neuartige Definition der Spezifizität geschaffen worden, die von den sinnfällig wahrnehmbaren Unterscheidungsmerkmalen abstrahiert und das Problem der Spezifizität auf den biologisch-chemischen Bau der als Antigene wirkenden Substrate zurückführt. Spezifisch sind demnach die Antikörper nur in bezug auf die Rezeptoren, durch welche sie erzeugt sind. Da aber die Rezeptoren nicht entsprechend den verschiedenen Bakterien- oder Tierarten differenziert sind, sondern derselbe Rezeptor bei verschiedenen Arten vorkommen kann, so ergibt sich, daß auch eine absolute Spezifizität in bezug auf die Art nicht existiert oder nicht zu existieren braucht.

Für die wissenschaftliche Betrachtungsweise bedeutet diese Erkenntnis des Spezifizitätsbegriffes keine Schwierigkeit. Für die praktische Nutzanwendung der Antikörperreaktionen sind aber hiermit naturgemäß gewisse Grenzen gezogen, welche der experimentellen

Serodiagnostik das charakteristische Gepräge verleihen. Wenn sich überhaupt die Antikörperreaktionen für die praktische Diagnostik in so vortrefflicher Weise eignen, so liegt dies daran, daß trotz des mehrfachen Vorkommens gleicher Rezeptorentypen die einzelne Art doch einen wesentlichen Teil des Rezeptorenapparates in quantitativ so ausgesprochen spezifischem Maße besitzt, daß ein für die Zwecke der Praxis in der Regel hinreichend spezifisches Gepräge resultiert. Da der Masse der vorhandenen Rezeptoren auch der Antikörpergehalt des korrespondierenden Immunserums entspricht, so gelingt es leicht, bereits durch Verdünnungen der einen oder anderen Komponente die Verhältnisse so zu gestalten, daß in praktischer Hinsicht die Reaktion eine spezifische wird. Daher ergibt sich auch als allgemeines Prinzip für die serodiagnostischen Methoden, daß es sich um quantitative, nicht um qualitative Verfahren handelt. In methodologischer Hinsicht ist es daher eine der wichtigsten Forderungen bei der experimentellen spezifischen Diagnostik, die Bedingungen durch quantitative Abstufungen derart zu gestalten, daß die Reaktion praktisch spezifisch wird.

Mittels der serodiagnostischen Methoden können sowohl Antigene als auch Antikörper nachgewiesen werden. Bei den Infektionskrankheiten dienen sie daher einerseits zur Identifizierung der Infektionserreger, sei es, daß es sich um die bakteriologische Diagnose der Krankheit oder um die Auffindung von Bacillenträgern handelt, andererseits zur Feststellung der durch den Infektionsprozeß zustande gekommenen spezifischen Reaktion. Eine der beiden Komponenten muß bekannt sein und dient als Reagens, für den Antigennachweis das korrespondierende Antiserum, für den Antikörpernachweis das korrespondierende Antigen. Als Indikator kommen entweder sinnfällige Veränderungen, welche aus dem Zusammenwirken von Antigen und Antiserum resultieren, in Betracht, wie das bei den Agglutininen, Präzipitinen, Lysinen der Fall ist, oder es handelt sich um indirekte Wirkungen, indem die Gemische von Antigen und Antiserum neue Eigenschaften annehmen, welche sich entweder in der Fähigkeit der Komplementbindung oder in der Aufnahmefähigkeit durch Leukocyten, oder endlich durch das Tierexperiment dokumentieren, Eigenschaften, die nicht direkt wahrnehmbar sind, die aber durch die erforderlichen Indikatoren (Komplement, Leukocyten, Tierkörper) nachweisbar werden (Komplementbindung, Phagocytose, Anaphylaxie).

In dem vorliegenden Kapitel soll nur die Anwendung des Prinzips der Agglutination, Baktericidie (Lyse) und Komplementbindung zur Darstellung gelangen, und zwar wird es sich im wesentlichen um die Erörterung der allgemeinen Technik und Methodik handeln, da die speziellen Anwendungsformen in den entsprechenden Kapiteln an anderer Stelle dieses Handbuches behandelt werden*). Auch muß bezüglich der theoretischen Begründung der für die Methodik maßgebenden Details auf die Kapitel des Handbuches, welche die einzelnen Antikörpertypen systematisch beschreiben, verwiesen werden.

---

*) Dementsprechend begnügen wir uns auch bei den im vorliegenden Aufsatz vorhandenen Literaturangaben meist mit dem Hinweis auf Beispiele, ohne eine vollständige Wiedergabe der Literatur anzustreben.

Als allgemeines Erfordernis für sämtliche hier zu behandelnden serodiagnostischen Methoden ist zu berücksichtigen, daß beim Ablauf der Vorgänge im Reagenzglase außer dem Antigen und Antikörper noch ein dritter Faktor hinzukommt, nämlich der Salzgehalt des Mediums. Denn, wie zuerst Bordet gezeigt hat, tritt das Agglutinationsphänomen nur bei Gegenwart von Salzen ein, und, wie bereits durch die Arbeiten Buchners bekannt war und durch neuere Untersuchungen von Ferrata, Sachs und Teruuchi u. a. im besonderen analysiert worden ist, verhindert ein salzfreies Medium die Wirkung der Komplemente, so daß auch für die Demonstration der Bakteriolyse und Komplementbildung ein salzhaltiges Milieu die unbedingte Vorbedingung darstellt. Als Verdünnungsflüssigkeiten kommen aber nur solche von geeigneter Salzkonzentration, an erster Stelle physiologische (0,85-proz.) Kochsalzlösung oder Bouillon in Betracht.

A. Diagnostik mittels Agglutination.

Das Phänomen der Agglutination, das früher zwar schon von mehreren Autoren beobachtet worden war, wurde durch Gruber & Durham in seiner Bedeutung als selbständige Teilerscheinung der Immunitätsreaktionen erkannt und beruht darauf, daß durch die Behandlung eines Individuums mit fremdartigen Zellen im Serum desselben Stoffe entstehen oder angereichert werden, welche die Fähigkeit haben, die zur Behandlung dienende Zellart aus einer homogenen Suspension zu Häufchen zusammenzuklumpen. Schon in ihrer ersten Mitteilung wiesen Gruber & Durham in Erkenntnis der Spezifizität der Erscheinung auf die Möglichkeit der diagnostischen Verwertbarkeit der Reaktion zur Differenzierung verschiedener Bakterienarten hin (cf. auch Pfeiffer & Kolle). Bald darauf brachten die Untersuchungen von Widal und diejenigen Grünbaums den Beweis, daß das Phänomen auch zur Erkennung von Infektionskrankheiten für die klinische Serodiagnostik verwandt werden kann, und somit waren beide Möglichkeiten der diagnostischen Verwertung von Immunitätsreaktionen, der Antigen- und der Antikörpernachweis, für das Agglutinationsphänomen gegeben. Seither hat die Agglutination sich immer weitere Gebiete erobert, und sie zählt heute zu den meistgeübten und bestfundierten Methoden der serodiagnostischen Praxis.

Die Diagnostik mittels Agglutination gehört zu den direkten Methoden des Antigen- resp. Antikörpernachweises. Es kommen bei der Vornahme der Reaktion zwei Faktoren in Betracht, das Antigen und der korrespondierende Antikörper. Im allgemeinen entstehen bei der Immunisierung mit jedem Antigen ausflockende Antikörper. Je nachdem aber die Antigene gelöste Eiweißstoffe oder zellige Substrate darstellen, spricht man bei der Wirkung der entsprechenden korrespondierenden Antikörper von Präzipitation oder Agglutination. Um das Agglutinationsphänomen hervorzurufen, ist also stets das Vorhandensein eines zelligen Substrates als Antigen erforderlich. Bei der praktischen Verwendung der Agglutination werden die zelligen Antigene in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch Bakterien dargestellt, und die folgenden Ausführungen werden sich entsprechend der dominierenden praktischen Bedeutung der Bakterienagglutination vorzugsweise mit dieser beschäftigen.

I. Allgemeine Methodik.

a) Der Salzgehalt des Mediums.

Die erste Bedingung für das Zustandekommen der Agglutination ist, wie Bordet als erster erkannt hat, der Salzgehalt des Mediums. Im salzarmen Medium tritt, wie Bordet, sowie Joos, Friedberger u. a. zeigen konnten, zwar eine Bindung des Agglutinins an die Bakterien ein, eine Ausflockung kommt aber nicht zustande, kann indessen durch nachträglichen Salzzusatz hervorgerufen werden. Im allgemeinen wird deshalb für die erforderlichen Verdünnungen physiologische (0,85-proz.) Kochsalzlösung benutzt, doch kann man, wie bereits Friedberger, sowie Eisenberg & Volk gezeigt haben, das Kochsalz durch andere anorganische Salze sowie auch organische Substanzen (Traubenzucker, Asparagin) ersetzen. Die Menge und die Schnelligkeit der Niederschlagsbildung ist von dem Grade des Salzgehaltes abhängig, dessen Optimum, wie Wolff neuerdings berichtet, einer etwas höheren NaCl-Konzentration als der physiologischen entspricht (ca. 1,0—1,5 Proz.). Dagegen sinkt der Agglutinationsgrad wieder bei Erhöhung der Salzkonzentration (Friedberger, Eisenberg & Volk, Wolff). Praktisch wird allgemein Kochsalzlösung verwendet (in der Regel 0,85-proz.), wenn auch nach Friedberger, Wolff u. a. manche anorganische Salze, besonders Phosphate, die Wirkung des NaCl noch übertreffen können.

b) Quantitative Bestimmung des Agglutinationswertes.

Wie bei anderen Immunitätsreaktionen, so spielt auch bei der Agglutination das quantitative Verhältnis von Antigen und Antikörper eine bedeutsame Rolle. Ergibt sich schon hieraus die Forderung, diagnostische Untersuchungen mittels Agglutination quantitativ in Reihenversuchen auszuführen, so wird die Erfüllung dieses Postulats zur Notwendigkeit durch die Einschränkung, welche die Spezifizität der Erscheinung auch hier wie bei allen biologischen Reaktionen erfährt. Vorzugsweise sind es bekanntlich, wie schon Gruber & Durham in ihren ersten Publikationen betonten, verwandte Bakterienarten, die durch ihren Gehalt an Partialrezeptoren durch das heterologe Immunserum mitbeeinflußt werden (Mitagglutination, Gruppenagglutination). Durch die meist erheblichen quantitativen Unterschiede gelingt es aber in der Regel, die homologen von den heterologen Reaktionen zu unterscheiden, so daß die diagnostische Bedeutung der Methode nicht tangiert ist.

Methodisch kommt daher bei der Agglutination ausschließlich der Reihenversuch mit absteigenden Antiserummengen in Betracht. Es werden dementsprechend stets gleichbleibende Mengen einer Bakterienaufschwemmung mit absteigenden Mengen eines Antiserums gemischt. Maßgebend für die Beurteilung ist dabei der Endtiter, d. h. die geringste Menge resp. Konzentration des Antiserums, welche noch deutlich wahrnehmbare Agglutination der Bakterien bewirkt. Eine derartige genaue Austitrierung des Antiserums ist selbst dann, wenn es sich nicht um die Differenzierung verwandter Bakterien oder der entsprechenden Antikörper handelt, auch aus folgenden Gründen erforderlich:

1. Wegen des Gehaltes der normalen Sera an Agglutininen. Um mit den durch Immunisierung oder durch den Infektionsprozeß entstandenen resp. vermehrten Agglutininen isoliert zu arbeiten, ist man auf diejenigen Serumverdünnungen angewiesen, in denen nach entsprechenden Kontrollversuchen die Agglutinationskraft des Normalserums eliminiert ist und nur die durch die Immunisierung hervorgerufene spezifische Eigenschaft hervortritt.

2. Wegen der Hemmung der Agglutination durch einen Antiserumüberschuß: Es handelt sich hier um das zuerst von EISENBERG & VOLK beschriebene, vielfältig bestätigte Phänomen, das darin seinen Ausdruck findet, daß ein an sich gut wirksames Immunserum in höheren Konzentrationen keine, in stärkeren Verdünnungen dagegen deutliche Agglutination bewirkt*). Speziell unter dem Einfluß des Alters, bei Zusatz von Salzen, Säuren, Alkali, von konservierenden Mitteln, ferner auch durch Erhitzung auf höhere Temperaturen (60 bis 70°) werden derart paradox wirkende Modifikationen der agglutinierenden Sera erzielt. Diese Hemmungszonen sind nicht nur bei älteren Immunseris beobachtet worden (EISENBERG & VOLK, WASSERMANN, SHIGA, SCHWONER u. a.), sondern können nach den Mitteilungen von VOLK & DE WAELE, LIPSTEIN, DE BLASI und BERARDINI u. a. auch bei frischen Antiseris, nach SCHELLER & EISENBERG auch bei Normalseris auftreten.

Allerdings unterscheiden sich diese primären Hemmungswirkungen von den sekundär entstandenen darin, daß sie gewöhnlich durch halbstündiges Erhitzen auf 58—60° verschwinden**). Jedenfalls ist in der Praxis mit der Tatsache der Hemmungszonen zu rechnen. Eine praktische Ausschaltung des Phänomens durch einmalige Titrierung des Immunserums oder genaue Kenntnis der Bakterienemulsion ist nicht mit Sicherheit möglich, da die Hemmungszonen in weiten Grenzen von Fall zu Fall variabel sind.

Nach dem Erörterten ist es einleuchtend, daß das Unterlassen der quantitativen Bestimmung des Agglutinationstiters leicht zu erheblichen diagnostischen Irrtümern in positivem oder negativem Sinne führen kann, sei es, daß ein negativer Ausfall durch das zufällige Eingreifen einer Hemmungszone vorgetäuscht wird, sei es, daß eine Agglutinationswirkung, welche durch Normalagglutinine oder durch Gruppenagglutination bedingt ist, eine positive Diagnose vortäuscht.

c) Die Bakterien als agglutinables Reagens.

Was die zur Ausführung der Agglutinationsprobe erforderlichen Materialien anlangt, so dienen als Antikörper einerseits immunisatorisch gewonnene Antisera (cfr. insbesondere Antigennachweis), andererseits Sera von Individuen, bei denen das Bestehen eines fraglichen Infektionsprozesses nachgewiesen werden soll (cfr. insbesondere Antikörpernachweis). Uebereinstimmend ist, gleichgültig, ob es sich um Antigen- oder Antikörpernachweis handelt, die Herstellung der

---

*) Auf die Theorie der Hemmungserscheinungen kann an dieser Stelle ebensowenig eingegangen werden, wie auf die Theorie der Salzwirkungen (cf. das Kapitel „Agglutinine" im II. Band dieses Handbuchs).

**) Bezüglich der Erklärung vgl. die zitierten Arbeiten, FALTA und NOEGGERATH, die Aufsätze von PALTAUF und VOLK, sowie die neueren Arbeiten von VAN LOGHEM und STRENG. Nach den letzteren Autoren sind die Hemmungswirkungen frischer Sera durch den Komplementgehalt bedingt. (Verwiesen sei an dieser Stelle auf die von BAIL vertretene Auffassung von dem komplexen Bau der Agglutinine [cf. hierzu auch die Arbeiten von EISENBERG, SHIBAYAMA und neuerdings von BÜRGERS und MEISNER, vgl. auch den späteren Abschnitt über Konglutination].)

als Antigene dienenden Bakterienemulsionen. Im ersteren Falle müssen die Bakterien meist aus Bestandteilen, Sekreten oder Exkreten des erkrankten Organismus rein gezüchtet werden. Im zweiten Falle müssen Reinkulturen als Reagenz zur Verfügung stehen. Jedenfalls ist das Vorhandensein einer Reinkultur der betreffenden Bakterienart das erste Erfordernis, und der Agglutinationsprobe kann sonst nur der Charakter einer vorläufigen Information zukommen (cf. Dunbar [Cholera]). Jedoch werden häufig isolierte Kolonien zu informatorischen Zwecken vor Herstellung der Reinkultur auf ihr agglutinatorisches Verhalten geprüft.

1. Die Agglutinabilität.

Für die Praxis wichtig ist, daß nicht jede Kultur ohne weiteres für die Agglutinationsprobe geeignet sein muß. Die Brauchbarkeit kann eingeschränkt werden durch den Mangel an Agglutinabilität (Hypagglutinabilität, Inagglutinabilität) oder auch durch die Fähigkeit der Bakterien, ohne Serumzusatz in Kochsalzlösung zu agglutinieren (Spontanagglutination, Pseudoagglutination).

Was das Verständnis der Verschiedenheit der Agglutinierbarkeit anlangt, so ist die von Eisenberg & Volk, Wassermann (cf. auch Kirstein, Weil u. a.) festgestellte Tatsache maßgebend, daß man an der agglutinablen Substanz zwei Komponenten differenzieren kann, die agglutininbindende und die agglutinable (die fällbare) Gruppe. Durch die Unabhängigkeit beider Faktoren ist die Möglichkeit gegeben, daß Bakterienstämme in ihrer Agglutinabilität erheblich alteriert sein können, ohne an ihrem Immunisierungs- und Bindungsvermögen einzubüßen. Auch durch künstliche Eingriffe, wie z. B. durch Hitze und Säure (Eisenberg & Volk, Wassermann etc.) lassen sich derartige Variationen erzeugen.

Mangelnde Agglutinabilität findet sich bekanntlich häufig bei frisch aus der Leiche oder aus den Körperflüssigkeiten gezüchteten Bakterien, wie durch zahlreiche Untersuchungen (z. B. bei Typhus) bekannt ist, cf. z. B. Widal & Sicard, Courmont, Rodet, Sacquépée, Nicolle & Trénel, Müller und viele andere (vgl. hierzu auch Bails Exsudatbakterien*). Meist gelingt es durch mehrmaliges Ueberimpfen auf gewöhnlichen Nährboden in solchen Fällen die Agglutinabilität zu erzielen. Bei Choleravibrionen fanden Haendel & Woithe hingegen gerade bei frisch isolierten Kulturen stets normale Agglutinabilität.

Ueber die Beziehungen zwischen mangelnder Agglutinierbarkeit und Agglutiningehalt des Tierkörpers und die Herabsetzung der Agglutinierbarkeit durch Züchten im Immunserum vgl. die oben genannten Arbeiten und besonders diejenigen von Bail, Ransom & Kitashima, Walker, Müller, Kirstein, Cole, Porges & Prantschoff, Amako u. a. (siehe jedoch Tarchetti).

Von Einfluß auf die Agglutinabilität kann ferner die Art der Züchtung sein. Als Beispiele in dieser Richtung seien genannt die durch Kirstein für den Prodigiosusbacillus bekannte Abhängigkeit von der Temperatur des Wachstums, die von Nicolle & Trénel beschriebene Abschwächung der Ausflockungsfähigkeit des Typhusbacillus durch Züchten bei 42°, Vorgänge, die durch die Aenderungen der Bedingungen wieder rückgängig gemacht werden können, und

*) Es sei auch auf die Angaben über Beziehungen zwischen Agglutinabilität und Virulenz verwiesen, die z. B. bei Typhus, Cholera, Streptokokken (Pfeiffer & Kolle, Neufeld) meist umgekehrt proportional sind, aber in andern Fällen (Pneumokokken, Neufeld) sich auch anders verhalten können.

andere mehr (cf. auch entsprechende Beobachtungen von STREIT bei Bacillen der Friedländergruppe, von SHIBAYAMA bei Pestbacillen).

Ferner kann die Zusammensetzung des Nährbodens für die Agglutinabilität von Bedeutung sein (cf. EISENBERG, PASSINI, GLAESSNER u. a.).

Beispiele: LAUBENHEIMER (Herabsetzung der Agglutinabilität der Choleravibrionen durch DIEUDONNÉschen Blutalkaliagar), BORDET & SLEESWIJK (Unempfindlichkeit von Keuchhustenbacillen auf gewöhnlichem Agar) u. a. m.

Natürlich lassen sich bei der Verschiedenheit der Bedingungen keine einheitlichen Vorsichtsmaßregeln zur Vermeidung eines Mangels an Agglutinabilität geben, und es muß in dieser Hinsicht auf die speziellen Kapitel dieses Handbuches verwiesen werden; bezüglich der vielfachen Erfahrungen, die wegen der praktischen Bedeutung besonders für Typhusbacillen vorliegen, sei auf die ausführliche Studie von HIRSCHBRUCH verwiesen. Als einfachstes Mittel zur Aufhebung einer Hypagglutinabilität kommt jedenfalls zunächst der Versuch des Fortzüchtens auf künstlichem Nährboden in Betracht.

Als weitere Verfahren kommen die besonders durch PORGES beschriebenen Wege in Betracht. Nach PORGES, sowie DREYER & JEX-BLAKE kann die Agglutinabilität durch einstündiges Erhitzen auf 100° wieder hergestellt werden; auch kann man (cf. PORGES und PRANTSCHOFF) durch 15—30 Minuten langes Erhitzen auf 80° in saurer Lösung (10 ccm Aufschwemmung + 1 ccm $^1/_4$-n-Salzsäure, scharf neutralisieren!) die Inagglutinabilität aufheben*). Auch bei Bakterienarten, die überhaupt durch schwere Agglutinierbarkeit ausgezeichnet sind, wie das z. B. für die Kapselbakterien zutrifft, kann man nach dem Vorgange von PORGES die durch die Eigenart des Bakterienprotoplasmas larvierte Agglutinabilität demonstrabel machen**). Auch die künstliche Herstellung der Agglutinabilität durch Erhitzen in neutraler oder saurer Lösung***) kann von praktischer Bedeutung sein, da die Agglutinabilität, wie es scheint, in den meisten Fällen auf diese Weise wieder hergestellt werden kann, gleichgültig, auf welche Weise sie zustande gekommen war. Von diesem Standpunkte aus hat man sogar für den Antigennachweis daran gedacht, die Agglutination mit erhitzten Bakterien im allgemeinen auszuführen, um Irrtümer durch inagglutinable Stämme zu vermeiden (cf. PORGES & PRANTSCHOFF, VOLK). Es empfiehlt sich dabei, Immunsera zu verwenden, die durch Vorbehandeln mit erhitzten Bakterien gewonnen wurden. Die Spezifität ist auch bei den erhitzten Bakterien erhalten, wie das auch Bindungsversuche dokumentieren (EISENBERG & VOLK, PORGES, SCHELLER).

Führen bei inagglutinablen Stämmen weder Fortzüchten auf künstlichem Nährboden, noch Erhitzen zu einem brauchbaren Re-

---

*) Auf die Theorie dieser Vorgänge, welche sich nach PORGES auf Vorhandensein und Entfernung eines die Agglutination hemmenden Stoffes gründet, kann hier nicht näher eingegangen werden (cf. auch NEISSER und FRIEDEMANN u. a.).

**) Im übrigen verstehen wir hier unter Inagglutinabilität oder Hypagglutinabilität nur solche Fälle, in denen der Mangel an Agglutinabilität bei dem einzelnen Stamm eine Ausnahme von dem allgemeinen Verhalten darstellt.

***) Ueber den Einfluß der Temperatur auf die agglutinable Substanz cf. auch die Arbeiten von JOOS, SCHELLER, KRAUS & JOACHIM u. a.

sultat, so kommen als weitere Versuche noch die bei der Besprechung des Antigennachweises genannten Wege in Betracht.

Ebenso wie die Inagglutinabilität der Bakterien kann auch die Spontanagglutinabilität eine Schwierigkeit für die Agglutinationsprobe darstellen. Das bereits von Nicolle beobachtete Phänomen der Spontan- oder Pseudoagglutination besteht darin, daß die Bakterien bereits ohne Serumzusatz durch den Salzgehalt des Mediums agglutiniert werden (vgl. hierüber Hamburger, Kirstein, Porges u. a.). Neben der Zusammensetzung des Nährbodens (Kirstein) kann auch das Alter der Kulturen auf die Spontanagglutination von Einfluß sein, wie das die Angaben von Friedberger & Lürssen über Choleravibrionen zeigen. Als Mittel zur Aufhebung der Spontanagglutination kommt nach Porges & Prantschoff kurzes Erhitzen auf 80^{0} in Betracht. Das Verfahren ist bei Choleravibrionen angängig, ist aber in seiner Verwendbarkeit dadurch beschränkt, daß bei anderen Bakterien (z. B. Typhus) durch derartiges Erhitzen gleichzeitig mit der Spontanagglutinabilität auch die spezifische Agglutinabilität schwindet.

Gelingt es nicht, durch Ueberimpfen oder durch Erhitzen die Spontanagglutination aufzuheben, so ist der Stamm für die gewöhnliche direkte Agglutinationsprobe nicht geeignet.

2. Herstellung der Bakteriensuspensionen.

Von der Spontanagglutination zu trennen ist der Umstand, daß sich gelegentlich Bakterien nur mit Schwierigkeit zu homogenen Suspensionen aufschwemmen lassen. Es liegt in der Natur der Agglutinationsprobe begründet, daß gleichmäßige, homogene Suspensionen ein unbedingtes Erfordernis sind. In der Regel werden 18- bis 24-stündige Bouillon- oder Schrägagarkulturen verwendet. Man kann dann bei Agarkulturen nach dem Vorgang von Pfeiffer & Kolle mittels der Platinöse (= 2 mg) gleiche Kulturmengen in die verschiedenen Serumverdünnungen eintragen, indem man die Masse erst an der Wand des Reagenzglases fein verreibt, allmählich in die Flüssigkeit hinabschwemmt und sie sodann durch Schütteln in der Serumverdünnung gleichmäßig zur Verteilung bringt, oder man fügt den einzelnen Serumverdünnungen gleichmäßige Mengen der Bakterienaufschwemmung zu. In letzterem Falle kann man entweder Aufschwemmungen von Agarkulturen in Kochsalzlösung (in der Regel 10—15 ccm auf eine Schrägagarkultur) oder Bouillonkulturen verwenden. Bei Aufschwemmungen der Agarkulturen ist durch geeignete mechanische Handgriffe (Verteilung mittels der Platinöse, Schütteln etc.) für gleichmäßige Verteilung Sorge zu tragen.

Unter Umständen sind besondere Maßnahmen erforderlich, um eine gleichmäßige Aufschwemmung zu erzielen. Zuweilen genügen hierbei schon Zusätze zu den Nährböden, von Ascites, Serum, Zucker für die Streptokokkenagglutination (cf. Neufeld, v. Lingelsheim, Tavel). Nach dem Vorgang von Lubowsky kann man sich durch Schütteln mit Glasperlen (Diphtherie) helfen. Als weitere Maßnahme kommt das Zerreiben der (eventuell getrockneten) Kulturmasse im Achatmörser in Betracht, wie es von R. Koch bei Tuberkelbacillen (eventuell mit schwach alkalischer Lösung), von Hasenknopf & Salge bei Streptokokken geübt wurde. Moser & v. Pirquet haben bei Streptokokken im Durchblasen von Luft während oder nach dem

Wachstum Vorteile gesehen und empfehlen andererseits für diesen Fall die Gewinnung der Kulturen aus dem Herzblut von Scharlachleichen, welche in kurzen Ketten wachsen und daher leichter suspendierbar sind. DETOT beschreibt häufige Ueberimpfung von Streptokokken, das ich auch in anderen Fällen (cf. z. B. BRUNO bei Diphtheriebacillen) zur Erzielung homogenen Wachstums empfehlen kann.

Gröbere Partikelchen können durch leichtes Zentrifugieren entfernt werden. Bei starker Neigung zur spontanen Sedimentierung ist oft Herabsetzung der Kochsalzkonzentration (0,1—0,2 Proz.) von Nutzen (WRIGHT & DOUGLAS). ODAIRA beschreibt (für Influenza- und Keuchhustenbacillen) als zweckmäßig Aufnehmen der Agarkulturen in 0,2 Proz. NaCl, Zusatz von 3 Proz. Formalin, Schütteln bis zu 24 Stunden, Filtrieren durch Papierfilter.

Meist handelt es sich um Maßnahmen, die nur für bestimmte Bakterienarten in Betracht kommen und daher bei den speziellen Kapiteln zu erörtern sind*).

Unter Umständen ist die Beschaffenheit der Suspensionen mikroskopisch zu kontrollieren.

Von allgemeinerer Bedeutung sind die Verfahren, welche eine Abtötung der Bakterien und eine dauernde Haltbarkeit der Suspensionen bezwecken. Daß das Abtöten der Bakterien durch Erhitzen oder durch chemische Mittel die Agglutinationsreaktion nicht hindert, haben bereits die Untersuchungen von WIDAL & SICARD (Erhitzen auf 60°, Formol), BORDET, DURHAM (Chloroform), denen WRIGHT & SEMPLE und viele andere folgten, gezeigt.

In bezug auf die Abtötung der Bakterien durch Erhitzen müssen höhere Temperaturen als 60° vermieden werden, da die Agglutinabilität dann abnimmt, um allerdings, wie bereits oben besprochen, bei gewissen Bakterienarten bei höherem Erhitzen (auf 100°) wieder, wenn auch in etwas geschwächtem Maße, in Erscheinung zu treten. Die Kenntnisse über die abtötende Wirkung von Desinfizientien erweiterten die Untersuchungen von VAN DE VELDE (Thymol, Karbolsäure, Sublimat).

Nach dem Vorgang von R. KOCH werden (insbesondere bei Rotz) Agarkulturen in Phenolkochsalzlösung (0,5 Proz. Phenol, 0,85 Proz. NaCl) aufgeschwemmt.

Allgemein bewährt hat sich die Herstellung mit Formalin abgetöteter Bouillonkulturen nach dem von PRÖSCHER angegebenen Verfahren.

Es werden danach z. B. für die WIDALsche Reaktion 100 Teile 24-stündiger Typhusbouillonkultur durch Zusatz von einem Teil 40-proz. Formaldehyds innerhalb 2 Tagen bei 37° abgetötet. Die Formalinbouillon wird dann von dem Niederschlag abgegossen oder abfiltriert und hält sich im Eisschrank aufbewahrt monatelang (vor Gebrauch umschütteln).

Der Vorteil, welchen die abgetöteten Bakteriensuspensionen durch die dauernde Haltbarkeit darstellen, kommt besonders beim Antikörpernachweis zur Geltung, und es wird da der Ort sein, noch

---

*) So werden z. B. nach ARLOING & COURMONT Tuberkulosebacillenkulturen während des Wachstums geschüttelt, ebenso empfiehlt sich dies nach ARONSON bei Streptokokken.

einmal auf diese Frage und auch auf die hierher gehörigen FICKERschen Diagnostica hinzuweisen.

Nach NICOLLE kann man auch mit gefärbten Bakterien Agglutinationsversuche anstellen und solche insbesondere zu Demonstrationszwecken verwenden.

Neben der Homogenität der Bakterienaufschwemmung spielt die Dichte derselben natürlich eine Rolle. Es ist selbstverständlich, daß eine gewisse Bakterienmenge vorhanden sein muß, um die Reaktion sinnfällig zu machen; andererseits wird man aber auch einen Ueberschuß zu vermeiden haben; da natürlich durch eine zu große Menge der Zellantigene eine ungebührliche Verteilung der Agglutinine erfolgt und die Wirkung schwächt. Allgemeine Angaben in dieser Hinsicht lassen sich kaum machen, jedoch wird man mit den oben erörterten üblichen Vorschriften meist auskommen. Im allgemeinen soll die Dichte der Bakteriensuspension derjenigen einer gut gewachsenen Typhusbouillonkultur entsprechen.

d) Ausführung der Agglutinationsreaktion.

Die Agglutination kann makroskopisch und mikroskopisch beobachtet werden (GRUBER und DURHAM).

Bei der makroskopischen Agglutination werden in eine Reihe von Reagenzgläsern, die unten zweckmäßig nach Art der Zentrifugengläser konisch endigen können (cf. KIRSTEIN, FICKER), absteigende Mengen des Serums in gleichem Volumen eingefüllt. Als Verdünnungsmedium dient physiologische Kochsalzlösung, eventuell auch Bouillon*). Die graduelle Abstufung der Mengen ist in gewissen Grenzen dem Belieben des Untersuchers überlassen, jedoch empfiehlt es sich im Interesse quantitativen Vergleichs geometrische Reihen anzulegen, in der Regel geschieht dies auch in der Weise, daß jedes Glied der Reihe das doppelte Multiplum der im nächsten Gliede vorhandenen Menge enthält. Als Ausgangslösung dient in der Regel eine 10-fache Verdünnung, die weiteren Verdünnungen 1:20, 1:40, 1:80 etc. werden dann entweder in Fläschchen bereitet, und die Reagenzgläser werden sodann mit gleichen Mengen der einzelnen Verdünnungen gefüllt, oder aber von der 10-fachen Verdünnung wird die gewünschte Menge, in der Regel 1 ccm, in das erste Gläschen gefüllt, während die anderen Gläschen mit der gleichen Menge Kochsalzlösung beschickt werden. In das zweite Gläschen wird sodann die gleiche Menge der 10-fachen Serumverdünnung gemischt, die Hälfte der Gesamtmenge entnommen, in das dritte Gläschen gemischt und so fort**).

Man kann nun nach dem Vorgang von PFEIFFER & KOLLE***) mittels der Platinöse in jedes Röhrchen die gleiche Menge Agarkultur-

*) Unter Umständen empfiehlt es sich, um eine zu rasche Sedimentation der Bakterien zu verhüten, das spezifische Gewicht des Mediums durch Zusätze (Nährbouillon, Nährgelatine, Glyzerin) zu erhöhen. So empfiehlt LUBOWSKI einen Gehalt von 2,5 Proz. Glyzerin für die Diphtheriebacillenagglutination. WRIGHT und DOUGLAS ersetzen aus ähnlichen Gründen bei gewissen Bakterienarten (Tuberkulose, Pest) die 0,85-proz. durch eine 0,1-proz. Kochsalzlösung.

**) Häufig, insbesondere für die Bakteriendifferenzferung, werden die Verdünnungen (in nicht streng geometrischer Reihe) in nachstehender Folge ausgeführt: $^1/_{10}$, $^1/_{20}$, $^1/_{50}$, $^1/_{100}$, $^1/_{200}$, $^1/_{500}$, $^1/_{1000}$ usw.

***) Zur Methodik vgl. insbesondere die Arbeiten von PFEIFFER & KOLLE, PFEIFFER & VAGEDES, KOLLE & MARTINI, KOLLE & HETSCH.

masse (2 mg) eintragen, oder man fügt zu jedem Röhrchen gleiche Mengen der Bakterienaufschwemmungen zu, in der Regel in einem der Menge der Serumverdünnungen gleichen Volumen. In letzterem Falle hat man zu berücksichtigen, daß die Serumkonzentration noch einmal um das 2-fache verringert wird, so daß also entsprechend den oben gegebenen Zahlen das erste Röhrchen $^1/_{20}$, das zweite $^1/_{40}$ Serumverdünnung etc. enthält. Nicht zu unterlassen ist in jedem Versuche ein Kontrollröhrchen, das nur die Bakterienaufschwemmung in dem entsprechenden Volumen physiologischer Kochsalzlösung ohne Serum enthält.

Der Eintritt der Agglutination dokumentiert sich dadurch, daß sich in der vorher homogen getrübten Flüssigkeit Flocken bilden, die man im Anfang besonders bei Schräghalten des Reagenzglases beobachten kann. Allmählich sinken die Flocken zu Boden, und die überstehende Flüssigkeit wird klar. Beim Aufschütteln der agglutinierten und sedimentierten Bakterien kann man auch den Unterschied gegenüber der homogen getrübten Bakteriensuspension an der körnigen Beschaffenheit bemerken; die aufgeschüttelten agglutinierten Bakterien setzen sich ziemlich rasch wieder als Sediment ab. Bei schwächeren Graden der Agglutination kann ein Sediment vorhanden sein, die überstehende Flüssigkeit aber noch mehr oder weniger starke Trübung zeigen. Die Stärke der Agglutination richtet sich naturgemäß nach der vorhandenen Serummenge, sowie nach dem Zeitpunkt der Beobachtung. Es empfiehlt sich, auf die Abstufungen der Stärke beim Vergleich der verschiedenen Serumverdünnungen zu achten, besonders bei Neigung zur Spontanagglutination. Für die Beurteilung des Agglutinationseffektes kann als Hilfsmittel die Betrachtung der schräg gehaltenen Röhrchen mit der Lupe in Betracht kommen.

Etwas stärkerer Vergrößerung bedient sich die von Neisser & Pröscher eingeführte und in der Praxis viel benutzte sogenannte Blockschälchenmethode. Die Serumverdünnungen werden dabei in üblicher Weise hergestellt, $^1/_{10}$, $^1/_{20}$ und so fort in geometrischer Reihe. Die Verdünnungen werden dann entweder in Reagenzgläsern mit der gleichen Menge der Bakteriensuspension beschickt und danach in die einzelnen Blockschälchen ausgegossen oder aber die Gemische werden sogleich in den Blockschälchen hergestellt, in denen nach genügend langem Digerieren die Besichtigung erfolgt. Die letztere geschieht mittels schwacher Trockensysteme (ca. 10—50-fache, meist 10-fache Vergrößerung) oder mittels Lupe. Von Marks ist ein handliches Instrumentarium konstruiert worden, das die einzelnen Glasschälchen in längliche Glasklötze mit je 6 geeigneten Vertiefungen vereinigt und in einem für die Betrachtung bestimmten Agglutinoskop besteht, das mit 4 Stützen für den Glasklotz ein in Führung laufendes kleines Stativ verbindet, das einerseits eine Lupe, andererseits einen Planspiegel mit schwarzem Revers trägt*). Es bedarf nur geringer Uebung, um dabei die eingetretene Agglutination als sternförmige Häufchenbildung am Boden der Schälchen zu erkennen.

---

*) Das Instrumentarium wird von der Firma F. & M. Lautenschläger, Frankfurt a. M. hergestellt.

Auch für die Beobachtung der Agglutination im Reagenzglase sind sogenannte Agglutinoskope konstruiert worden.

So hat H. Jäger einen Apparat (bei F. & M. Lautenschläger, Berlin, erhältlich) konstruiert, dessen Prinzip in der Beleuchtung der agglutinierten Bakterien durch den Lichtstrahl einer Glühlampe nach Passieren eines engen Schlitzes besteht. Die agglutinierten Partikelchen werden dann in ähnlicher Weise dem Beschauer sichtbar, wie die Staubteilchen der Luft in einem nur durch einen Spalt beleuchteten Raume. Ein anderes Agglutinoskop haben Kuhn & Woithe konstruiert (bei der Firma P. Altmann in Berlin erhältlich). Das Licht fällt hier derart durch einen Spalt von unten ein, daß bei der Betrachtung, die mittels Lupe geschieht, die agglutinierten Partikel hell auf dunklem Grunde erscheinen. Man kann so bei vergleichender Beobachtung auch geringere Grade der Agglutination beobachten, indem sich bereits eine geringgradige Entmischung der homogenen Suspensionen in einer Verdunkelung des Gesichtsfeldes dokumentiert.

Als weiteres Hilfsmittel für die Agglutinationsreaktionen haben Kuhn & Woithe das sogenannte Sedimentoskop angegeben. Es handelt sich hierbei um die Beurteilung des Agglutinationseffektes nach dem Aussehen des Sedimentes, welches sich nach 12—14-stündigem Stehen der Röhrchen ergibt. Bei der Agglutination ist das Sediment in Form membranartiger Häutchen ausgebreitet, während bei negativer Reaktion die Bakterien in Form von kleineren dicken Knöpfen am Boden sitzen.

Die Methode ist zunächst für die Agglutination von Rotzbacillen und Streptokokken angegeben worden (cf. R. Koch, Kleine, Neufeld, Schütz & Miesner), eignet sich aber unter Umständen auch für andere Bakterienarten, wie Typhus-, Paratyphus-, Dysenteriebacillen (cf. Kuhn & Woithe, Kuhn, Gildemeister & Woithe). Das Sedimentoskop von Kuhn & Woithe (bei der Firma P. Altmann in Berlin erhältlich) macht die Sedimente in leichter Form sichtbar. Die Kuppen der Reagenzgläser sind frei und werden zweckentsprechend beleuchtet. Durch einen schief gestellten Planspiegel gelangen sie als Spiegelbilder nebeneinander zur übersichtlichen vergleichenden Beurteilung. Bei der sedimentoskopischen Methode soll unter Umständen der Spontanagglutination nur geringe störende Interferenz zukommen.

Von Gaethgens (cf. auch Löwit, Miessner, Pfeiler u. a.) wird zur Abkürzung der Versuchsdauer im allgemeinen 10 Minuten langes Zentrifugieren empfohlen, wobei die Beurteilung ebenfalls eine sedimentoskopische ist und besonders bei erschwerter Agglutinabilität, wie bei Meningokokken (Gaethgens), rascher erreicht werden kann.

Die Beobachtung der Agglutination durch das Mikroskop mittels stärkerer Vergrößerung erlaubt naturgemäß unter Umständen noch geringe Agglutinationswirkungen aufzudecken; mit der Verschärfung des optischen Hilfsmittels wächst aber, besonders auch im Hinblick auf geringe Grade von Spontanagglutination, die Gefahr der Täuschung, und so wird wohl fast allgemein der makroskopischen resp. der Neisser-Pröscherschen Methode vor der mikroskopischen der Vorzug gegeben (cf. Kolle & Hetsch, Marx, Fränkel u. a.). Für den mikroskopischen Nachweis der Agglutination gelten im übrigen im Prinzip die gleichen Vorschriften. Die Beobachtung geschieht im hängenden Tropfen. Mit der Platinöse wird je ein Tropfen der verschiedenen Serumverdünnungen auf das Deckgläschen gebracht und damit ein Tropfen der Bakteriensuspension gemischt, resp. es wird mit der Platinnadel eine geringe Menge der Kulturmasse in dem die Serumverdünnung enthaltenden Tropfen verrieben (cf. Pfuhl), oder aber man untersucht die im Reagenzglas hergestellten Serum-

kulturgemische im hängenden Tropfen (cf. GRUBER & DURHAM, STERN, KÖHLER u. a.).

Die mikroskopische Betrachtung erfolgt mittels starker Vergrößerung oder auch unter Anwendung der Oelimmersion, deren Gebrauch aber von vielen Seiten verworfen wird (cf. KOLLE & HETSCH). Da bei Verwendung beweglicher Bakterienarten auch der Stillstand als Kriterium für die Beurteilung der mikroskopischen Agglutination herangezogen wird, so wird hier das Arbeiten mit lebenden beweglichen Bakterienkulturen bevorzugt.

Bei der mikroskopischen Betrachtung äußert sich die Folge der Agglutination im übrigen in Bildung von Häufchen, deren Bestandteile meist unregelmäßig angeordnet sind*). Bei manchen Arten kann man Quellungserscheinungen beobachten oder kettenförmige Anordnung (Pneumokokken [NEUFELD]), so daß ein ähnliches Bild resultiert wie bei der später zu besprechenden, aber das Wachstum der Bakterien im agglutininhaltigen Serum betreffenden Fadenreaktion.

Die mikroskopische Methode tritt wohl nur dann wesentlich in ihr Recht, wenn sehr geringes Material zur Verfügung steht, sei es, daß es sich um die Untersuchung einer minimalen Serummenge handelt, oder daß man sich über verdächtige Kolonien auf der Platte rasch orientieren will (cf. hierzu z. B. v. DRIGALSKI & CONRADI). Im übrigen handelt es sich um besondere Ausnahmefälle, in denen bei genügendem Material aus der Verwendung der mikroskopischen Agglutination ein Vorteil resultiert (cf. hierzu z. B. KORTE & STEINBERG, sowie SCHELLER). Auch zur bakteriologischen Schnelldiagnose der Cholera mittels direkter Agglutination unter Verwendung der Faeces oder der damit angesetzten Peptonkultur empfiehlt DUNBAR die mikroskopische Agglutination.

Den Anforderungen sehr kleiner Mengen des vorhandenen Materials wird auch die von WRIGHT eingeführte makroskopische Kapillarmethode gerecht. Dabei wird auf Glaskapillaren ein Maßstab markiert. Mittels dieses werden die Mischungen auf dem Objektträger hergestellt und schließlich in gleichen Mengen in der Kapillare, durch Luftblasen getrennt, aufgesogen, so daß eine die einzelnen Glieder der Reihe enthaltende Kapillarstange resultiert (cf. auch BEYER).

Ueber die Zeitdauer und die Temperatur, welche für das Digerieren der Gemische von Bakterien und Serum maßgebend sind, lassen sich schwerlich einheitliche Angaben machen. Die Angaben variieren nach den verschiedenen Bakterienarten und wohl auch nach den Gepflogenheiten der verschiedenen Laboratorien. In der Regel erfolgt die Beurteilung nach 1—2-stündigem Aufenthalt bei 37° und weiterem einstündigen Stehen bei Zimmertemperatur**). Seitdem WEIL (cf. auch SADLER) gezeigt hat, daß eine Temperatur von 50—55° noch günstigere Verhältnisse schaffen kann, werden die Mischungen auch oft eine Stunde bei 50—55° (Wasserbad oder Thermostat) und

---

*) Die zuerst von LAVERAN & MESNIL beschriebene Agglutination der Trypanosomen äußert sich darin, daß die letzteren mit ihrem Hinterende zusammentreten und Rosetten bilden, wobei die nach außen gerichteten Seiten noch beweglich sind. (Ueber makroskopische Agglutination bei Trypanosomen vgl. LANGE.)

**) Schütteln kann die Agglutination hemmen (KAFKA, SCHELLER).

eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur gehalten*). Häufig empfiehlt sich aber eine noch längere Ausdehnung der Beobachtung. So sah Eisenberg noch bis zu 72 Stunden ein Fortschreiten der Agglutination eintreten; dabei wird durch Verwendung abgetöteter Kulturen Bakterienwachstum vermieden.

Im allgemeinen dürfte die Zeitdauer der Beobachtung von größerer Bedeutung sein als die Temperatur (vgl. über den Einfluß von Wärme und Zeit: Konrich u. a.). Die erforderlichen Zeiten variieren, wie schon gesagt, je nach der Bakterienart; im allgemeinen werden bewegliche Arten rascher agglutiniert. Aber auch bei solchen Bakterien, wie Typhus, die gewöhnlich innerhalb 1—2 Stunden bei 37° hinreichend agglutiniert werden, kommen Ausnahmen vor, so daß erst nach 20 Stunden bei Zimmertemperatur das Resultat ablesbar ist (cf. z. B. Scheller). Andere Bakterien, wie Dysenteriebacillen (Martini & Lentz), Kokken (Kolle & Wassermann, Kutscher, Neufeld u. a.) etc. erfordern allgemein einen längeren Zeitraum (24 Stunden bei 37°). Wenn man mit auf 100° erhitzten Bakterien arbeitet, so empfiehlt sich auch hier wegen des verzögerten Eintritts der Agglutination eine längere Beobachtungsdauer (Porges & Prantschoff). Für die sedimentoskopische Beobachtung wird die Beurteilung nach 12 bis 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur empfohlen**).

Von Asakawa ist die sog. Gefriermethode angegeben worden. Danach wird das Röhrchen in eine Kältemischung von Eis und Salz getaucht, nach dem Gefrieren nimmt man das Röhrchen heraus, läßt es langsam auftauen und sieht in diesem Moment deutliche Agglutination. Eine Beobachtungszeit von $^1/_4$ Stunde soll genügen, um Agglutination in den Endverdünnungen zu erkennen (vgl. jedoch Kirstein u. a.).

Bei mikroskopischer Ausführung der Agglutinationsprobe kann die Zeit abgekürzt werden. Unter Umständen kann die Beobachtung sofort erfolgen, in der Regel geschieht sie nach 20 Minuten, spätestens nach 1—$1^1/_2$ Stunden.

Zur Herstellung von mikroskopischen Dauerpräparaten eignet sich nach von Jagic die Burrische Tuschmethode.

Die Angabe der Wertigkeit der Agglutination richtet sich nach der Endverdünnung (Konzentration) des Serums, welche noch einwandsfreie Agglutination bewirkt. Man spricht also z. B. von einem Titer 1:320 oder 1:1000, wenn $^1/_{320}$ resp. $^1/_{1000}$ ccm Serum die geringsten noch deutlich agglutinierenden Serummengen bei einem Flüssigkeitsvolumen von 1 ccm darstellen.

Die Agglutinationsstärke wird in der Regel durch die Bezeichnung „vollkommene — fast vollkommene — starke etc. Agglutination" oder durch +—-Zeichen (+++, ++, +, —) ausgedrückt (cf. hierzu auch Stern, Zupnik, Koelzer, Deutsch, Verney — zitiert nach Paltauf).

---

*) Bei längerem Aufenthalt bei 55°, wie es sich z. B. nach Kutscher für schlecht agglutinable Meningokokkenstämme (24 Stunden bei 55°) empfiehlt, werden die Röhrchen zum Schutze gegen die Verdunstung zweckmäßig durch Gummikappen verschlossen (Kutscher).

**) Im allgemeinen ist bei Verwendung von Brutschrank- oder höheren Temperaturen ein Abkühlen vor der endgültigen Beurteilung empfehlenswert, auch um einer etwaigen Reversibilität (Landsteiner) vorzubeugen.

Neben den beschriebenen praktisch an erster Stelle in Betracht kommenden Verfahren der Agglutinationsprüfung wäre noch einiger Methoden zu gedenken, welche allerdings wohl nur äußerst selten praktische Verwendung finden. Es handelt sich hier zunächst um die Agglutinationsprüfung in statu nascendi (à l'état naissant). Hierbei werden Bakterien in Bouillon geimpft, welche verschiedene Verdünnungen des agglutinierenden Serums enthält. Die Agglutination äußerst sich dabei darin, daß durch das Wachstum der Bakterien die Bouillon nicht gleichmäßig getrübt wird, indem die Bakterien sich am Boden des Glases vermehren, während die Flüssigkeit mehr oder weniger klar bleibt. Die Methode gründet sich auf die bereits vor Entdeckung des Agglutinationsphänomens gemachten Beobachtungen von Charrin & Roger bei Pyocyaneusbacillen, von Metschnikoff bei Metschnikoffvibrionen, von Issaeff, Kruse & Pansini bei Pneumokokken. In entsprechender Weise kann man auch zur orientierenden Prüfung bei Verwendung von Sekreten und Exkreten verfahren. So ist z. B. von Bandi empfohlen worden, zur bakteriologischen Schnelldiagnose der Cholera Mischungen von Peptonwasser und Choleraserum mit wenigen Oesen der verdächtigen Faeces zu infizieren. Die positive Agglutinationsreaktion äußert sich dann in der Bildung von kleinen Klümpchen, welche aus agglutinierten Choleravibrionen bestehen.

Ferner wäre hier die sog. „Fadenreaktion" zu nennen. Es handelt sich dabei um die, auch von den oben genannten Autoren beobachtete, von Pfaundler zuerst besonders charakterisierte faden- und kettenförmige Anordnung sonst isoliert wachsender Bacillen. Man entnimmt von einem Bouillonröhrchen, das mit einer Immunserumsverdünnung beschickt und gleichzeitig geimpft ist, nach etwa 4—10-stündigem Wachstum (37°) etwas Flüssigkeit, die man mikroskopisch im hängenden Tropfen untersucht. Man sieht dann die in Ketten angeordneten Bacillen resp. ein Netzwerk von ihnen. Bezüglich der Auffassung des Vorgangs vergleiche die Arbeiten von Eisenberg, Kraus & Tarchetti. Die Methode ist von Mandelbaum speziell für die Serodiagnostik des Typhus in geeignet modifizierter Form (s. später) empfohlen worden.

e) Indirekter Nachweis der Agglutination.

Außer der bisher beschriebenen typischen Ausführung des Agglutinationsversuchs, bei dem der Agglutinationseffekt das direkte Kriterium für die Reaktion zwischen Bakterien und Agglutinin darstellt, kann man auch die stattgefundene Reaktion auf indirektem Wege nachweisen, indem man durch den Bindungsversuch feststellt, ob durch das Zusammenwirken von Bakterien mit Serum Agglutinin gebunden worden ist. Theoretisch liegt diesem Verfahren die Erwägung zugrunde, daß die conditio sine qua non für die Agglutination die Bindung des Agglutinins an die Zellen ist, und daß dieser erst sekundär die Ausflockung als physikalischer Vorgang folgt. Besonders seitens v. Wassermanns (cf. auch Totsuka) ist für schwierige Fälle der Absorptionsversuch empfohlen worden, der als methodisches Hilfsmittel beim Antigennachweis in Betracht kommt, wenn es sich um die Differenzierung eines inagglutinablen Stammes handelt, wobei natürlich ein gutagglutinabler als Indikator zur Verfügung sein muß. Beim Antikörpernachweis spielt die Ab-

sorption, wie noch zu besprechen sein wird, eine besondere Rolle in dem sog. Castellanischen Versuch. Endlich kann der Bindungsversuch auch von Bedeutung sein, wenn es sich um die Bestimmung der Avidität handelt, mit welcher die Reaktion zwischen Agglutinin und agglutinabler Substanz vor sich geht (cfr. hierzu die Arbeiten von P. Th. Müller und seinen Mitarbeitern). Bezüglich Zeitdauer und Temperatur beim Bindungsversuch sind einheitliche Angaben wohl kaum zu machen, jedoch wird man auf Grund der Arbeiten Landsteiners u. a. höhere Temperaturgrade vermeiden, andererseits die Zeitdauer nicht beschränken müssen. Eisenberg & Volk, welche für die Bakterienagglutination zuerst die quantitativen Bindungsgesetze feststellten, digerierten 2 Stunden bei 37° und 2 Stunden bei Zimmertemperatur, fanden jedoch schon kürzere Zeiten hinreichend (5 Min. bei 0°) (cf. auch v. Eisler & Tsuru). Meist scheint nach den Angaben der Autoren einstündiges Digerieren bei 37° praktisch zu genügen (cf. u. a. Meinicke, Jaffé & Flemming)*).

Als weiterer indirekter Weg kommt der Nachweis des Immunisierungsvermögens, der agglutininbildenden Fähigkeit, in Betracht. Hierbei dienen die zu identifizierenden Bakterien als Antigen im Tierversuch, und aus den Eigenschaften des entstehenden Antikörpers wird auf die Natur der zur Vorbehandlung benutzten Bakterien geschlossen (cf. Wassermann, Cole, Friedberger & Moreschi, Besserer & Jaffé u. a.).

Im allgemeinen können bei herabgesetzter oder fehlender Agglutinierbarkeit Bindungsfähigkeit und Immunisierungsvermögen erhalten sein**). Jedoch sei auch auf Beobachtungen verwiesen, welche darauf hindeuten, daß ein Parallelismus zwischen Bindungs- und Immunisierungskraft, wie er meist anzutreffen ist (cf. Pfeiffer, Pfeiffer & Friedberger, Wassermann), nicht immer besteht, sei es, daß trotz vorhandenen Immunisierungsvermögens der Bindungsversuch negativ ausfällt (cf. hierzu Friedberger, Friedberger & Morschi, vgl. auch Meinicke, Jaffé & Flemming), sei es, daß bei vorhandenem Bindungsvermögen die Fähigkeit, Antikörper zu erzeugen, erloschen oder reduziert ist (cf. hierzu Haendel, auch Sobernheim & Seligmann, Amako). Man wird also dann, wenn wegen mangelnder Agglutinabilität der Nachweis auf indirektem Wege versucht wird, sowohl Bindungsvermögen, als auch das immunisatorische Verhalten zu prüfen haben.

f) Agglutination als Kriterium für die Immunitätsreaktionen.

Schließlich muß noch einiger neuerer Verfahren gedacht werden, welche zwar nicht auf dem eigentlichen Agglutinationsvorgang basieren, aber ihre Beurteilung in Erscheinungen finden, welche von dem Agglutinationsphänomen nicht zu unterscheiden sind oder wenigstens mit ihm die größte Aehnlichkeit haben. Auf die theoretische Seite dieser Reaktionen einzugehen, ist hier nicht der Ort, und so möchten wir die Frage, ob es sich bei den Antikörpern, welche dabei mit den Bakterien reagieren, um Agglutinine oder um andere Typen (Ambozeptoren) handelt, dahingestellt sein lassen.

*) Dreyer & Douglas geben 4 Stunden bei Zimmertemperatur als den für das Gleichgewicht erforderlichen Zeitraum an.

**) Ueber Abnahme des Bindungsvermögens bei der durch Züchten im Immunserum entstandenen Hypagglutinabilität cf. Müller, Amako u. a.

1. Kettenbindung nach Moreschi.

Zunächst sei das Verfahren der sog. Kettenbindung genannt. Es handelt sich hierbei um die Erscheinung, daß Gemische von Bakterien und ihrem Antiserum zur Agglutination gelangen, wenn als Antikörper weiterhin das Serum eines Tieres einwirkt, welches mit normalem Serum der das Antiserum spendenden Tierart vorbehandelt ist. Werden also z. B. Cholerabacillen durch Choleraserum, von der Ziege gewonnen, nicht agglutiniert, so kann trotzdem Agglutination eintreten, durch das Zusammenwirken eines vom Kaninchen gewonnenen, für Ziegenserum spezifischen Antiserums. Es empfiehlt sich hierbei den Ueberschuß des ungebundenen antibakteriellen Serums zu entfernen, und man verfährt daher nach Moreschi folgendermaßen: Bakterien werden mit ihrem Antiserum versetzt (absteigende Mengen), nach 2-stündigem Aufenthalt bei 37° abzentrifugiert, gewaschen, sodann mit Kochsalzlösung aufgefüllt und mit gleichen Mengen des Antieiweißserums digeriert. Die Reaktion dokumentiert sich bei geeignetem Antieiweißserum (nicht alle müssen geeignet sein) zunächst in einer erheblichen Beschleunigung der Agglutination, sodann aber auch in einer mehr oder weniger großen Verstärkung, die sich im Endtiter der Serumverdünnung dokumentiert. Besonders eklatant war in den Moreschischen Versuchen die Verstärkung bei einem schwer agglutinablen Typhusstamm, so daß also auch in diesem Falle die Agglutination durch Kettenbindung noch zum Ziele führen kann, wenn die übliche direkte Agglutinationsprobe versagt.

2. Konglutination (Bordet & Gay, Streng).

Als weiteres Verfahren, bei dem die Zusammenballung der Zellen als Kriterium für die stattgefundene Reaktion gilt, bei dem aber die wirksamen Antikörper von den Entdeckern der Methode nicht mit den Agglutininen identifiziert werden, sei die sog. Konglutinationsreaktion erwähnt. Es handelt sich hier um das von Bordet & Gay beschriebene Phänomen, welches darin besteht, daß Zellen, welche mit Ambozeptor und Komplement beladen sind, unter dem Einfluß von sog. Konglutininen, welche sich vornehmlich im inaktivierten Rinderserum, aber auch in den inaktiven Seris anderer Tierarten vorfinden (cf. hierzu Streng), zusammengeballt werden. Bei Benutzung von Bakterien als Zellen ist das Phänomen von Streng näher analysiert worden, der gegenüber Bail an der Differenzierung von Konglutinin und Agglutinin festhält. Streng hat die Konglutinationsreaktion in die Praxis der Serodiagnostik eingeführt, und die Methode ist dadurch, daß ihrem positiven Ausfall eine spezifische Reaktion zwischen Zelle und korrespondierendem Antikörper zugrunde liegt, ebenso wie andere Immunitätsreaktionen wissenschaftlich begründet. Methodisch ist von Bedeutung, daß das als Komplement fungierende Serum*) an und für sich auf die Bakterien ohne Einfluß sein muß, und daß das als Konglutinin benutzte durch halbstündiges Erhitzen auf 56° inaktivierte Rinderserum in der verwendeten Dosis nicht an und für sich agglutinieren darf.

Außerdem besteht aber für die Konglutinationsreaktion eine Schwierigkeit insofern, als sowohl das als Komplementträger fungierende Normalserum (z. B. Meerschweinchenserum) als auch ganz besonders das inaktivierte Rinderserum Normalambozeptoren für die betreffenden Bakterien besitzen kann. Nach Streng kommt dieser Umstand als störendes Moment speziell bei den Saprophyten, weniger bei den virulenten und pathogenen Bakterien in Betracht. Man ist daher in solchen Fällen darauf angewiesen, das Rinderserum durch Digerieren mit den Bakterien seiner Ambozeptoren zu berauben, oder man muß genügend kleine Rinderserummengen benutzen, wie sie nach Streng z. B. für die Typhusdiagnose durchaus brauchbar sind. Ebenso eignen sich nach Streng virulente Keuchhustenbacillen (auf blutreichen Nährböden gezüchtet) für die Konglutinationsreaktion, während auf blutarmen Nährböden gezüchtete und saprophytisch gewordene schon mit normalen Seris Konglutination ergeben.

Die Ausführung der Konglutinationsreaktion stimmt mit der gewöhnlichen Agglutinationsmethodik überein, unterscheidet sich von ihr eben nur dadurch, daß gleichbleibende Mengen der Bakteriensupensionen außer mit absteigenden Mengen des inaktivierten antikörperhaltigen Serums noch mit gleichbleibenden Mengen Komplements und inaktivierten Rinderserums gemischt werden. Nach den Untersuchungen Strengs kann die Konglutination empfindlicher sein als

*) Nach neueren Untersuchungen von Gengou genügt die Globulinfraktion (Mittelstück) des komplettierenden Serums für die Reaktion.

die Agglutination. Konglutination wurde auch erzielt bei Verwendung von Tuberkelbacillen, Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen, Choleravibrionen und Staphylokokken. Die Hemmungserscheinungen sollen bei der Konglutination nicht die große Rolle spielen wie bei der Agglutination. Konglutination tritt auch ein bei Verwendung von gekochten oder mittels Formalin abgetöteten Bakterien.

Weitere günstige Erfahrungen über den diagnostischen Wert der Konglutinationsreaktion liegen von COHEN, LUCAS, FITZGERALD und SCHORER sowie von GAY & LUCAS vor.

Zum Schluß der Besprechung über Konglutination möchten wir besonders darauf hinweisen, daß wir an dieser Stelle auf die Frage über den Mechanismus der Reaktion nicht näher eingehen und daher auch die Diskussion dieser Frage seitens BAILS und seiner Schule, der bekanntlich zuerst für die Auffassung des Agglutinationsvorganges als eines komplexen Vorganges eingetreten ist, unberücksichtigt lassen müssen. Wir beschränken uns darauf, auf die die vorliegende Kontroverse behandelnden Arbeiten von BAIL und SPÄT einerseits, von STRENG andererseits zu verweisen*).

Nach der vorangegangenen Behandlung der allgemeinen Methodik der Agglutinationsprüfung wird es genügen, die beiden großen Anwendungsgebiete der Agglutination, den Antigennachweis und den Antikörpernachweis, kurz zu skizzieren.

II. Der Antigennachweis mittels Agglutination.

(Bakteriendifferenzierung.)

Für die Differenzierung von Bakterien mittels Agglutination sind erforderlich:

1) eine Reinkultur der zu identifizierenden Bakterienart,

2) als Reagens das spezifische Antiserum.

Als Antiserum dient in der Regel ein durch spezifische Vorbehandlung von Tieren gewonnenes Immunserum**); unter Umständen kann aber auch zur Differenzierung von menschenpathogenen Bakterien das Serum von menschlichen Individuen während oder nach Ablauf der betreffenden Infektionskrankheit als Reagens dienen.

In bezug auf die Methodik der Antiserumgewinnung werden wir uns an dieser Stelle kurz fassen dürfen, da ein besonderer Abschnitt des 2. Bandes dieses Handbuches diesem Kapitel gewidmet ist. Hier sei nur erwähnt, daß man Agglutinine durch Injektion lebender oder abgetöteter Bakterien, durch Injektion trocken erhitzter (2 Stunden 120°) Bakterien (LÖFFLER), wie auch durch Einverleibung keimfreier Kulturfiltrate, sog. freier Rezeptoren (NEISSER & SHIGHA, KRAUS & JOACHIM, cf. auch BRIEGER & MAYER), Extrakte aus Bacillenleibern (WASSERMANN) erhalten kann. Am gebräuchlichsten ist wohl die Injektion durch einstündiges Erhitzen auf 60° abgetöteter Bakterien. Bei Kaninchen, die als Agglutininspender im allgemeinen geeignet sind, wird die Intravenöse Injektion bevorzugt; gelegentlich wird auch die intraperitoneale Applikation gewählt. Oft genügen sehr geringe Mengen, die in der Regel in steigenden Dosen injiziert werden; jedoch spielen auch hierbei die besonderen Eigenschaften der

---

*) Kurz verwiesen sei an dieser Stelle auch auf die von v. SZILY beschriebene agglutinationsvermittelnde Wirkung des Kreuzspinnengiftes, die aber bisher nur bei Verwendung von Blutkörperchen als Antigen beobachtet ist (s. später).

**) Agglutinierende Serumpräparate sind auch teils in flüssiger, teils in getrockneter Form im Handel erhältlich. Einige werden auch vom Kaiserl. Gesundheitsamt, sowie vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin abgegeben.

einzelnen Bakterienarten eine Rolle. So empfehlen KOLLE & HETSCH 3—4 intravenöse Injektionen von 1, 2, 3 und 5 Oesen Agarkultur in Zwischenräumen von 8—10 Tagen*). Die Blutentnahme erfolgt wiederum 8—10 Tage nach der letzten Injektion. Nach der von FORNET & MÜLLER, TSUZUKI empfohlenen Schnellimmunisierungsmethode wurden in 24-stündigen Zwischenräumen 4, 8 und 12 Oesen eingespritzt. 10—14 Tage nach der letzten Injektion wird das Serum gewonnen. Bei Benutzung größerer Tiere (Pferd, Ziege, Esel) als Serumspender müssen natürlich entsprechend größere Mengen Bakterien injiziert werden.

Handelt es sich darum, nach dem Vorschlage von PORGES wegen einer vorhandenen Hypagglutinabilität auf 100° erhitzte Bakterien zu diagnostizieren, so empfiehlt es sich, wie schon im allgemeinen Teil erwähnt wurde, Antisera zu verwenden, welche durch auf 100° erhitzte Bakterien gewonnen wurden.

Bei der Erzeugung agglutinierender Immunsera ist auch der Umstand zu berücksichtigen, daß die Beschaffenheit der Agglutinine nicht nur von der Tierart**), sondern auch von den Tierindividuen abhängen kann (cfr. hierzu WASSERMANN, TOTSUKA, PFEIFFER, LUBOWSKI & STEINBERG, LIPSCHÜTZ, FRIEDBERGER, MORESCHI, u. a.). Es handelt sich hierbei einerseits um Differenzen des Agglutinintiters, andererseits um Differenzen in dem Gehalt der Sera an Partial- und Nebenagglutininen, welche verschiedene Grade der Mitagglutination bedingen***). Unter Umständen kann es sich daher, abgesehen von der Wahl der geeignetsten Tierart, empfehlen, auch ein Gemisch der von mehreren Individuen erhaltenen Sera zu verwenden. Außerdem ist hier auf die bekannte Tatsache zu verweisen, daß gewisse Antisera (z. B. beim Bacterium coli) oft nur den homologen Stamm oder nur eine kleinere Zahl agglutinieren, andere kulturell identische Stämme aber unbeeinflußt lassen. Die sich daraus ergebende Konsequenz, multivalente, durch Vorbehandlung mit verschiedenen Stämmen gewonnene Immunsera zur Diagnose zu verwenden, wie dies z. B. von SMIDT (cf. auch BÖHME) für die Feststellung der Zugehörigkeit zur Paratyphus-(Hogcholera-)Gruppe empfohlen wurde, hat jedoch nicht immer zu einheitlichen befriedigenden Resultaten geführt (cfr. hierzu z. B. die Arbeiten von ROTHBERGER, SCHWONER, LIPSTEIN, TAVEL u. a.).

Was die Aufbewahrung und Konservierung der agglutinierenden Immunsera anlangt, so kommen in Betracht

1) Konservierung der Sera im flüssigen Zustande,
   a) steril ohne Zusatz,
   b) unter Zusatz von 0,3—0,5 Proz. Karbolsäure.

---

*) Die wiederholte Injektion bei der Immunisierung kann sich nicht nur für die Erzielung eines hohen Serumtiters, sondern auch für eine Verstärkung der Wirkungsbreite des Serums empfehlen, indem insbesondere nach den Untersuchungen von FRIEDBERGER und MORESCHI nach nur einer Injektion unter Umständen eine Rassenspezifität zutage tritt, die bei fortgesetzter Immunisierung in eine allgemeine Artspezifität übergeht.

**) Es empfiehlt sich im allgemeinen, Tierarten mit möglichst niedrigem Normalagglutiningehalt zur Immunisierung zu wählen (KOLLE).

***) Nach neuen Untersuchungen von GAETHGENS empfiehlt sich zur Vermeidung der Mitagglutination für die Herstellung von Typhus- und Ruhr-Immunseris die ausschließliche Verwendung alter, häufig überimpfter Laboratoriumskulturen.

Dieses Verfahren eignet sich nach Haendel & Hüne besonders gut. Die Sera werden mit 10 Proz. der gewöhnlichen Karbolglyzerinlösung (5,0 Karbolsäure, 20,0 Glyzerin, Aqua dest. ad 100,0) versetzt. (Aufbewahrung bei gleichmäßig kühler Temperatur im Eisschrank*).)

2) Konservierung der Sera in getrocknetem Zustande, der, wie schon Widal & Sicard gezeigt haben, die Agglutinine nicht wesentlich beeinflußt (cf. auch Richardson).

a) Nach dem Kolleschen Verfahren im Vakuumröhrchen. (Eindampfen im Vakuum bei 30—35°.) Die Lösung erfolgt unter Zusatz von zehn Teilen destillierten Wassers.

b) In Form des nach den Angaben Jakobsthals hergestellten Reagenzpapiers, das durch die Firma E. Merck in Darmstadt (für Typhus, Paratyphus A und B, Coli, Dysenterie, Meningokokken) erhältlich ist. Das Serum wird in Tropfen oder in Bruchteilen eines Tropfens auf Filtrierpapier angetrocknet, und die sich aus der Gebrauchsanweisung ergebende Flüssigkeitsmenge, mit der der eingetrocknete Tropfen gelöst wird, führt gleich zu einer entsprechenden Serumverdünnung.

c) Nach dem neuerdings von Stökel angegebenen Verfahren**). Dasselbe besteht in der von S. Fränkel & Elfer angegebenen Methode der Serumtrocknung mittels Glaubersalzes. Es wird hierbei Trockenserum hergestellt durch Zusatz von 0,7—1 g geglühten Natriumsulfates auf 1 ccm Serum. Das getrocknete Salzserumgemisch wird pulverisiert; zum Gebrauch wird die einem Kubikzentimeter entsprechende Menge in 100 ccm destillierten Wassers gelöst, so daß eine 100-fache Serumverdünnung resultiert. Da es sich bei der Bakteriendifferenzierung mittels Agglutination stets um hohe Serumverdünnungen handelt, so spielt der Salzgehalt keine Rolle.

Zur Anstellung der Reaktion muß das zur Differenzierung zu verwendende Immunserum austitriert sein und in starker Endverdünnung wirken. Es soll einen möglichst hohen Titer haben, bei Typhus und Cholera von mindestens 1:1000 bis 1:10000, d. h. ein Milligramm Serum muß bei einem Flüssigkeitsvolumen von 1 ccm noch einwandsfreie Agglutination hervorrufen. Als Kontrollen sind bei jedesmaliger Ausführung der Reaktion erforderlich:

1) Mischung der verdächtigen Kultur mit normalem Serum, wobei mindestens das 10—100-fache Multiplum (je nach dem Titer des Testserums) der im Hauptversuch noch agglutinierenden Serummenge nicht agglutinieren darf,

2) Mischung des Immunserums mit einer bekannten Kultur derjenigen Bakterienart, auf welche die zu untersuchende Kultur verdächtig ist,

3) eine Mischung der zu untersuchenden Bakterienart mit der Verdünnungsflüssigkeit (Kontrolle auf Spontanagglutination),

4) sind event. Kontrollen erforderlich mit bekannten Kulturen solcher Bakterienarten, die erfahrungsgemäß durch das betreffende Immunserum mitagglutiniert werden können. Im allgemeinen wird man durch die vorherige Austitrierung des Antiserums über diese Qualitäten im vorhinein unterrichtet sein müssen. Es ist dabei darauf zu achten, daß die verschiedenen Bakterienkulturaufschwemmungen etwa gleiche Dichte haben. Die Aufschwemmungen sollen im allgemeinen in ihrer Dichte einer gut gewachsenen Typhusbouillonkultur entsprechen.

Der Beurteilung des Ergebnisses können Schwierigkeiten entstehen:

1. durch etwaige Spontanagglutination. Gelingt es nicht durch die bereits im allgemeinen Teil beschriebenen Methoden (längeres Wachstum, Erhitzen etc.) die Spontanagglutination aus-

*) Für die Konservierung der Sera zum eignen Laboratoriumsbedarf steht wohl auch dem Aufbewahren im gefrorenen Zustande nichts im Wege.

**) Verwiesen sei auch darauf, daß nach Löffler die schwere Löslichkeit getrockneten Serums durch Eintrocknen auf Zucker vermieden wird.

zuschalten, so eignet sich der Stamm nicht für den direkten Agglutinationsversuch, unter Umständen kann dann durch die spezifische Bindung oder das immunisatorische Verhalten noch auf indirektem Wege die Identifizierung der Kultur mittels Agglutination durchgeführt werden.

2. durch die Hypagglutinabilität oder Inagglutinabilität des Stammes. In solchen Fällen kommen als weitere Hilfsmittel in Betracht:

a) wiederholtes Umzüchten auf künstlichen Nährboden zur Herstellung der Agglutinabilität,
b) Erhitzen auf 100° in neutraler oder Erhitzen auf 80° in saurer Lösung nach PORGES zu gleichem Zwecke,
c) die Bestimmung der Bindungsfähigkeit nach WASSERMANN,
d) die aktive Immunisierung mit dem fraglichen schlecht agglutinablen Stamm,
e) die Agglutination mittels Kettenbindung nach MORESCHI,
f) die Konglutination nach STRENG.

Im allgemeinen wird man jedoch zunächst versuchen, durch längeres Digerieren der Bakterien-Serumgemische oder durch Erhöhung der Temperatur eine Agglutination ohne weitere Hilfsmittel zu erreichen. Tritt also nach dem üblichen 1—2-stündigen Verweilen bei 37° keine deutlich erkennbare Agglutination ein, so wird man nach weiterem 24-stündigen Aufenthalt, eventuell bei 55°, das Ergebnis noch einmal kontrollieren und dann unter Umständen ein brauchbares Ergebnis vor sich haben können.

Bei manchen Bakterienarten empfiehlt sich allgemein ein länger dauerndes Digerieren bis zur endgültigen Beurteilung, so z. B. bei Dysenteriebacillen (MARTINI & LENZ), bei Meningokokken (KOLLE & WASSERMANN, KUTSCHER), bei Streptokokken (cf. NEUFELD), bei Rotz (cf. WLADIMIROFF).

Unter Umständen empfiehlt es sich auch verschiedene Antisera zur Prüfung heranzuziehen, da nach den Untersuchungen von FRIEDBERGER & MORESCHI das Verhalten der Agglutinabilität gegenüber mehreren Seris differieren kann.

3. Durch die Mitagglutination (Gruppenagglutination) verwandter Bakterienarten. Es handelt sich hier um eine Erscheinung, die beim Antikörpernachweis eine größere Rolle spielt und bei der Bakteriendifferenzierung unter der Voraussetzung, daß hochwertige Antisera verwendet werden und Agglutination bis zur Titergrenze eintritt, die Diagnose in der Regel nicht beeinträchtigt*). Bei manchen Bakterienarten, wie z. B. bei Choleravibrionen, Pestbacillen ist zudem die Agglutination eine hochgradig spezifische (cf. KOLLE & GOTSCHLICH, KOLLE & MARTINI). Bei anderen Bakterienarten spielt jedoch die Mitagglutination eine mehr oder weniger große Rolle.

Von der Mitagglutination, welche sich ja auf immunisatorisch erzeugte Partialagglutinine im Sinne WASSERMANNS bezieht, zu trennen ist die Agglutinationswirkung, welche bereits normales Se-

*) Die Nebenagglutinine erreichen bekanntlich im allgemeinen nicht die Stärke der Hauptagglutinine. Jedoch sollen vereinzelte Beobachtungen nicht unerwähnt bleiben, nach denen gelegentlich die Nebenagglutinine bei der Immunisierung einen höheren Wert erreichen, ja sogar denjenigen der Hauptagglutinine übertreffen (cf. z. B. JÜRGENS, BALLNER & v. SAGASSER, ZUPNIK). Solche Sera sind naturgemäß für die Bakteriendifferenzierung ungeeignet.

rum in mehr oder weniger hohem Grade ausübt, und welche daher, wie bereits oben erwähnt, kontrolliert werden muß.

Auch den Normalagglutininen gegenüber kann übrigens die Agglutinabilität der Bakterien variieren, und so kann unter Umständen eine allzu hohe Agglutinabilität in diesem Sinne die Beurteilung erschweren. Aus dem verschiedenen Gehalt der Tiersera an Normalagglutininen ergibt sich auch eine Forderung für die Wahl der serumspendenden Tierart. Nach Bürgi kann man im allgemeinen eine bestimmte Skala der normalen Agglutinationskraft bei den verschiedenen Serumarten aufstellen, die nach abnehmendem Agglutinationsvermögen in der Folge: „Rind, Pferd, Ziege, Hammel, Huhn, Gans, Hund, Kaninchen, Mensch, Meerschweinchen" angegeben wird*).

Zur vollständigen Angabe des Ergebnisses einer Bakteriendifferenzierung mittels Agglutination gehört daher außer dem gefundenen diagnostischen Titer

1) nach dem Vorschlag von Lentz der Testendtiter des benutzten Serums,
2) nach dem Vorschlag von Otto der Titer des entsprechenden Normalserums.

Besondere Schwierigkeiten können entstehen, wenn das zu identifizierende Bakterium nicht bis zur Titergrenze durch das Immunserum agglutiniert wird. Es kann sich dann um die Entscheidung der Frage handeln, ob es sich um einen homologen, aber hypagglutinablen oder um einen heterologen, mitagglutinierten Bakterienstamm handelt. Nach Lentz kann man unter Umständen zur Entscheidung zwischen homologer und heterologer Agglutination die zeitliche Beobachtung als Hilfsmittel heranziehen. Die homologe Agglutination erreicht hiernach (für Typhus und Paratyphus) meist schon nach $^{1}/_{2}$-stündiger Dauer bei Zimmertemperatur den Endtiter, während die heterologe längere Zeit beansprucht. Nach Konrich kann unter Umständen auch die Anwendung verschiedener Temperaturen zweckmäßig sein, indem zuweilen gerade für die heterologe Agglutination ein ausgesprochenes Temperaturoptimum besteht. Es empfiehlt sich ferner in solchen Fällen zur Differentialdiagnose Immunsera heranzuziehen, welche durch Immunisieren mit denjenigen Bakterienarten erhalten werden, welche erfahrungsgemäß mitagglutiniert werden. Tritt hierbei die Agglutination bis zur Titergrenze oder in erheblich geringerem Grade als in ersterem Falle ein, so wird die Entscheidung nicht schwer sein, andererseits werden bei dem Verdacht auf Hypagglutinabilität die oben skizzierten Verfahren herangezogen werden müssen.

Von letzteren kann im besonderen bis zu einem gewissen Grade auch der Bindungsversuch als Hilfsmittel dienen. Es handelt sich hierbei um das Prinzip der Titerbestimmung gegenüber mehreren Bakterienarten vor und nach der Absorption mit einer von ihnen, ein Prinzip, das besonders im Castellanischen Versuch zur Differentialdiagnose zwischen Mischinfektion und Partialagglutination in Betracht kommt und daher bei der Besprechung des Antikörpernachweises noch zu erörtern sein wird.

Hier sei nur erwähnt, daß in Uebereinstimmung mit der Rezeptorkonzeption in der Regel die Immunsera durch Digerieren mit dem homologen Antigen sämtliche Antikörper einbüßen, während durch Absorption mit heterologem, aber mitbeeinflußtem Antigen nur diejenigen Partialantikörper eliminiert werden, die auch in dem heterologen Antigen die korrespondierenden Rezeptoren vorfinden (cf. auch Totsuka). Im Falle der Bakteriendifferenzierung

*) Ueber Fehlen oder geringe Menge normaler Agglutinine bei neugeborenen Tieren oder im juvenilen Alter siehe die Arbeiten von Kraus & Löw, G. Müller u. a.

würde es sich also nur darum handeln, den Absorptionsversuch mit der zu identifizierenden Kultur anzustellen. Die Abgüsse sind dann einerseits gegenüber der gleichen Kultur, andererseits gegenüber der bekannten Kultur, mit welcher das Antiserum erzeugt ist, zu prüfen. Sind durch die Absorption auch die Agglutinine für letztere entfernt worden, so ergibt sich die Berechtigung zu einem Schlusse auf die Identität beider Kulturen, im anderen Falle ist eine Mitagglutination anzunehmen. Daß jedoch auch hierbei Ausnahmen vorkommen können, zeigt die von Friedberger & Moreschi vorgenommene Analyse des serumfesten Typhusstammes „Sprung".

Inwieweit nun die Mitagglutination bei den verschiedenen Bakterienarten und Gruppen eine Rolle spielt, soll an dieser Stelle nicht näher erörtert werden; es sei in dieser Hinsicht auf die speziellen Kapitel dieses Handbuchs verwiesen. Die Erscheinung findet ihre Erklärung durch eine partielle Rezeptorengemeinschaft (vgl. hierzu Wassermann, Durham u. a.) im Sinne der Rezeptorenlehre, und es ist daher von vornherein anzunehmen, daß die Mitagglutination um so stärker ist, je näher die Bakterienarten einander verwandt sind (Gruppenagglutination Pfaundlers). Aber auch bei entfernter stehenden Arten kann Mitagglutination vorkommen, da eben auch hier eine mehr oder weniger große Rezeptorengemeinschaft bestehen kann (cf. Kuhn & Woithe, Busson, Schröter & Gutjahr, Rimpau u. a.).

Kuhn, Gildemeister & Woithe (cf. auch Kuhn & Woithe) unterscheiden von der „Mitagglutination" eine Rezeptorengemeinschaft höheren Grades bei weit im System auseinanderstehenden Arten als „Paragglutination". Diese Paragglutination wurde in besonders starkem Maße bei Colibacillen und Kokken beobachtet, die bei Ruhrinfektionen gefunden wurden, und erwies sich beim Fortzüchten der Stämme als vergänglich. (Vgl. hierzu auch die Diskussion auf dem Mikrobiologentag, Wien 1909 [Lentz, v. Drigalski, Neufeld, Fränkel, Conradi] im Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, Beilage, sowie Busson, Rimpau u. a.)

Ebenso wie die durch Rezeptorengemeinschaft bedingte Mitagglutination, kann nun umgekehrt auch eine allzu weitgehende und selbst innerhalb der Art vorhandene Differenzierung des Rezeptorenapparates zu Schwierigkeiten führen. Es sei hierbei nur an das Verhalten der Collibacillen, Streptokokken, auch Diphtheriebacillen, Proteusbakterien etc. erinnert (cf. auch Sobernheim & Seligmann über Enteritiserreger), bei denen bekanntlich durch die individuelle Variabilität des Verhaltens gegenüber den Immunstoffen der diagnostischen Bedeutung der Agglutinationsreaktion mehr oder weniger enge Grenzen gesetzt sein können.

Um in solchen Fällen die Verhältnisse günstiger zu gestalten, ist daher, wie schon erwähnt wurde, die Verwendung multivalenter, d. h. durch Vorbehandlung mit möglichst vielen Stämmen erhaltener Sera empfohlen worden, ohne daß es bisher gelang, durch dieses Hilfsmittel die Verhältnisse immer in der gewünschten Weise zu gestalten. So führten z. B. entsprechende Versuche beim Bacterium coli nicht zu ganz einheitlichen Ergebnissen (cf. Rohberger), bei Diphtheriebacillen dürften nach Schwoner & Lipstein polyvalente Sera bis zu einem gewissen Grade geeignet sein, ebenso bei Streptokokken nach Tavel. Jedenfalls wird man im allgemeinen annehmen dürfen, daß mit der Zahl der zur Immunisierung benutzten Stämme die Aussicht auf eine möglichst umfassende Wirkung des agglutinierenden Serums

wächst (cf. auch Glaser & Hachla über Proteusbakterien)*). Im einzelnen muß auch hier auf die speziellen Kapitel verwiesen werden. Es scheint, daß bei derartiger Differenzierung des Rezeptorenapparates die Wahl der zur Immunisierung benutzten Tierart nicht gleichgültig ist. So berichtet z. B. Streng über eine größere Reaktionsbreite in bezug auf die Beeinflußbarkeit verschiedener Stämme bei Immunisierung von Pferden und Ziegen mit Colibacillen im Gegensatz zu dem Verhalten der Coliimmunsera vom Kaninchen.

Unter Umständen führt die aktive Immunisierung noch zum Ziele, selbst wenn direkte Agglutinations- und Bindungsversuche versagen (cf. hierzu Friedberger & Moreschi über serumfeste Typhusstämme).

Schließlich sei hier noch auf die besonders durch die Untersuchungen von Sobernheim & Seligmann über die Enteritiserreger in den Vordergrund des Interesses gerückten Beobachtungen verwiesen, welche die Möglichkeit von Umwandlungen des agglutinatorischen Verhaltens dartun und daher für die Differenzierung mittels Agglutination gleichfalls eine Grenze bedeuten können. Die bereits oben erwähnten, als Paragglutination bezeichneten Befunde von Kuhn, Gildemeister & Woithe können hierzu in gewisser Hinsicht in Parallele gesetzt werden. Wir begnügen uns im übrigen damit, auf eine Reihe neuerer Arbeiten zu verweisen, welche gleichfalls Wandlungen des agglutinatorischen Apparats betreffen und dieselben teilweise als Mutationen oder Variationen auffassen (Baerthlein, Müller, Haendel & Gildemeister, Stromberg, Busson, Rimpau u. a., cf. auch die Diskussionen auf dem Mikrobiologentag 1910 und 1911, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47 und Bd. 50, Beilagen). Verwiesen sei auch an dieser Stelle auf die Arbeiten von Marks, sowie Altmann & Rauth über ähnliche Veränderungen des agglutinatorischen Verhaltens bei Paratyphus- und Colibacillen, welche durch systematische Züchtung auf arsenhaltigem Nährboden oder Karbolagar erzielt werden konnten.

Sind so auch der Anwendung der Agglutination zur Bakteriendifferenzierung gewisse Grenzen gesetzt, so kommen diese Fälle doch andererseits relativ so selten vor, daß sie der eminenten Bedeutung der Methode für die bakteriologische Diagnose und Differentialdiagnose keinen Abbruch tun. Das größte Anwendungsgebiet findet die Agglutination bei den Erregern von Typhus, Paratyphus, Cholera und Dysenterie, aber auch bei vielen anderen Bakterienarten (Pest, Rotz, Staphylokokken, Meningokokken, Pneumokokken, Tuberkulose, Maltafieber etc.) ist das Agglutinationsverfahren mit Erfolg herangezogen worden, während, wie schon erwähnt, bei manchen Bakterienarten (Coli, Streptokokken, Diphtherie etc.) der Anwendbarkeit erhebliche Schwierigkeiten entgegenstehen.

Die Säureagglutination der Bakterien (L. Michaelis). Kurz erwähnt werden darf vielleicht an dieser Stelle die neuerdings von Michaelis empfohlene Säureagglutination der Bakterien, obwohl es sich hierbei nicht um eine Agglutination durch Immunsubstanzen handelt. Das Verfahren beruht darauf, daß viele Bakterien durch geeignete Säuregrade agglutiniert werden, und daß für die einzelnen Bakterienarten eine ganz bestimmte, ziemlich eng begrenzte

*) Unter Umständen kann auch zur Identifizierung von Bakterien die Heranziehung mehrerer mit verschiedenen Stämmen gewonnener univalenter Antisera in Betracht kommen.

Wasserstoffionenkonzentration erforderlich ist, um die Agglutination in Erscheinung treten zu lassen. So wird der Typhusbacillus bei einer ganz bestimmten Wasserstoffionenkonzentration ($4-8 \times 10^{-5}$) ausgeflockt. Methodisch verfährt man nach MICHAELIS in sehr einfacher Weise, indem man sich 6 Flüssigkeiten herstellt, welche in 100 ccm destillierten Wassers je 5 ccm Normalnatronlauge und 7,5 — 10 — 15 — 25 — 45 — 85 ccm n-Essigsäure enthalten. Man bringt in 6 Reagenzgläser je 1 ccm dieser Flüssigkeiten und setzt hierzu je 3 ccm einer Bakteriensuspension in destill. Wasser, welche durch Aufschwemmen einer 24-stündigen Agarkultur (nach Abspülen des Kondenswassers) in 20 ccm destill. Wasser hergestellt ist. Die Beurteilung erfolgt nach einstündigem Aufenthalt bei 37° und weiterer Beobachtung bei Zimmertemperatur. Für den Typhusbacillus liegt das Optimum bei denjenigen Flüssigkeiten, welche 15 und 25 ccm n-Essigsäure enthalten. Paratyphusbacillen haben ihr Optimum erst bei 45 und 85 ccm n-Essigsäure, während Colibakterien überhaupt nicht durch Säure agglutiniert werden. Auch schwer agglutinable Bakterien werden, wenn auch langsamer, durch Säure agglutiniert, so daß das Verfahren in solchen Fällen als Hilfsmittel herangezogen werden kann. Unter Umständen kann es durch die Säureagglutination auch gelingen, die Differentialdiagnose in solchen Fällen zu stellen, in denen die Serodiagnostik versagt. So berichtet z. B. POPPE, daß der Bacillus suipestifer im Gegensatz zu anderen Vertretern der Hogcholeragruppe durch Säure nicht agglutiniert wird. Bezüglich der näheren Details muß auf die Originalarbeiten von L. MICHAELIS (cf. auch ROST, BENJASCH) verwiesen werden.

III. Der Antikörpernachweis mittels Agglutination.

(Serodiagnostik bei Infektionskrankheiten.)

Beim Antikörpernachweis mittels Agglutination wird die Wirkung des Blutserums auf eine bekannte Bakterienkulturaufschwemmung ermittelt und bei positivem Ausfall der Agglutinationsprobe geschlossen, daß in dem untersuchten Blutserum Agglutinine vorhanden sind, daß also in dem das Serum liefernden Organismus eine Infektion mit der gleichen Bakterienart stattgefunden hat. Ihr Hauptanwendungsgebiet hat die klinische Serodiagnostik mittels Agglutination in Form der WIDALschen Reaktion bekanntlich bei den typhösen Erkrankungen gefunden, und so treten in den folgenden Ausführungen vorwiegend Beispiele aus den zahlreichen, bei Typhus und Paratyphus gewonnenen Erfahrungen in den Vordergrund.

Für den Antikörpernachweis mittels Agglutination sind erforderlich:

1) Eine Reinkultur derjenigen Bakterienart, welche als Infektionserreger vermutet wird*),

2) das Serum des Infizierten.

Bezüglich der Herstellung der Bakterienaufschwemmungen**) sind bereits im allgemeinen Teil die näheren Details besprochen worden. Es genügt hier zu resumieren, daß die zur Verwendung gelangenden Bakterienaufschwemmungen selbstverständlich durch die Prüfung mit den entsprechenden Antiseris in ihrem agglutinatorischen Verhalten bekannt sein müssen und weder Spontanagglutination noch mangelnde Agglutinabilität aufweisen dürfen***).

---

*) GAETHGENS fordert neuerdings die Verwendung alter, häufig übergeimpfter Laboratoriumskulturen für die Agglutinationsprüfung (Typhus, Dysenterie), da die Mitagglutination bei frisch gezüchteten Stämmen stärker in Erscheinung tritt.

**) Bezüglich Herstellung von Trypanosomenaufschwemmungen zur makroskopischen Agglutination vgl. LANGE.

***) Unter Umständen kann allerdings, besonders bei hohem Normalagglutiningehalt, eine allzu leichte Agglutinabilität von Nachteil sein.

Meist gelangen in der Praxis abgetötete Bakterienkulturen zur Verwendung. Für die Diagnose des Typhus und Paratyphus haben sich die im Handel befindlichen Typhus- und Paratyphus- (A und B) Diagnostica von FICKER (bei der Firma E. MERCK in Darmstadt erhältlich) gut bewährt. Dieselben enthalten die agglutinablen Stoffe der Bakterienleiber und sind sehr lange haltbar. Vor Gebrauch sind sie aufzuschütteln und von Zeit zu Zeit zu kontrollieren (cf. hierzu v. STENITZER u. a.). Die vielfach benutzten formalisierten Bouillonkulturen nach PRÖSCHER sind schon erwähnt worden. Auch Abtöten mit 0,5-proz. Karbolsäure wird zum Konservieren der Kulturaufschwemmungen oft benutzt. So wird von VOLK (cf. auch v. STENITZER) die im Wiener serotherapeutischen Institut übliche Methode der Herstellung von haltbaren Kulturaufschwemmungen empfohlen, welche darin besteht, daß von einer Agarfläche von etwa 160 qcm Inhalt die Kultur in einem Liter destillierten Wassers aufgeschwemmt wird. Nach Zusatz von 5 ccm konzentrierter Karbolsäure und mehrtägigem Stehen bei 37° wird durch Papierfilter filtriert. Zur Erzielung größerer Stabilität kann ein Zusatz von 10 Proz. Milchzucker erfolgen (MÜLLER)*).

Für die Gewinnung des auf seinen Agglutiningehalt zu untersuchenden Blutserums sind keine bestimmten Vorschriften zu machen; die zahlreichen angegebenen Verfahren variieren je nach Geschmack und Gewohnheit des einzelnen. Im allgemeinen kommen in Betracht die Entnahme durch Venenpunktion, durch Schröpfkopf, die Entnahme von der Fingerkuppe, die Entnahme vom Ohrläppchen mittels der von PRÖSCHER angegebenen U-förmigen Kapillare**), oder die Entnahme mittels der von WRIGHT angegebenen Kapillarröhrchen. Von CZAPLEWSKI (cf. auch SCHOTTELIUS) werden Wattetupfer zum Aufsaugen des Blutes empfohlen, die, an Korken montiert, in Zentrifugengläschen befindlich sind und darin zwecks Ausscheidung des Serums zentrifugiert werden.

Als agglutininhaltige Flüssigkeit kommt fast ausschließlich das Blut resp. das Blutserum in Betracht***). Der Agglutiningehalt anderer Körperflüssigkeiten (Transsudate, Exsudate, Milch, Vesikatorbasen etc.) steht in der Regel weit hinter demjenigen des Blutserums zurück, und ein Ueberwiegen, wie es z. B. COURMONT für pleuritische Exsudate gegenüber Tuberkelbacillen beschreibt, gehört zu den größten Seltenheiten. Allgemein bekannt ist der Uebergang der Agglutinine in die Milch, wo sie zuerst von THIERCELIN & LENOBLE, ACHARD & BENSAUDE, KRAUS u. a. in größerer Menge nachgewiesen wurden. Der Agglutiningehalt der Milch kann zuweilen, insbesondere nach der Geburt, denjenigen des Blutserums erreichen oder sogar übersteigen (cf. SCHUMACHER, STÄUBLI). Auch Vesikatorflüssigkeiten können unter Umständen als Agglutininträger in Betracht kommen. (URBAN, HOFFMANN).

Im allgemeinen kommt für die Praxis der Serodiagnostik so gut wie ausschließlich das klar abgesetzte oder zentrifugierte Blutserum

*) Es sei auch an die Angaben von PICK und SCHWARZ über Vorteile von Typhus-Lecithinemulsionen zur WIDALschen Reaktion verwiesen (1 Proz. Lecithin, zentrifugieren).

**) Die mit Blut gefüllten und mit einem Tropfen Siegellack verschlossenen Kapillaren werden zentrifugiert. Nach Abschneiden der Spitzen werden die Röhrchen an der Grenze zwischen Blutkuchen und Serum abgebrochen, wonach das Ueberführen des letzteren in Pipetten (mittels Kapillarität) erfolgt.

***) Ueber die Haltbarkeit der agglutinierenden Patientensera (steril und im Dunkeln mindestens 6 Wochen) vgl. SACHS-MÜKE.

in frischem, nicht inaktiviertem Zustande in Betracht*). Der Verwendung des Gesamtblutes (cf. hierzu das von Pfuhl angegebene, heute wohl kaum benutzte Verfahren) steht nichts im Wege, wenn das Verfahren in Form der von Mandelbaum für die Serodiagnostik des Typhus angegebenen Fadenreaktion ausgeübt wird**). Man saugt zu diesem Zwecke in einer Kapillarpipette einen Tropfen Blutes des Patienten auf und läßt das 10—15-fache Multiplum einer 2 Proz. Natriumcitrat enthaltenden Bouillon nachziehen, welche mit der Kultur geimpft ist (auf 5—8 ccm Natriumcitratbouillon eine Oese Typhusbouillonkultur). Die unten zugeschmolzene Kapillare kommt auf 4 Stunden in den Brutschrank; von der über den zu Boden gesunkenen Blutkörperchen stehenden Flüssigkeit wird sodann Material entnommen und mikroskopisch untersucht.

Die allgemein übliche Ausführung der Agglutinationsreaktion bei der Serodiagnostik unterscheidet sich nicht von dem bei der Bakteriendifferenzierung befolgten Vorgange. Auch hier muß der Endtiter des Serums festgestellt werden. Eine Schwierigkeit ist aber darin gelegen, daß die Agglutinationswerte die hohen Titer, welche für die Agnoszierung von Bakterien durch Immunsera zu fordern sind, nicht erreichen und sich dementsprechend von dem normalen Agglutiningehalt nicht in so markanter Weise entfernen. Für die Bestimmung des als charakteristisch geltenden Titerwertes muß daher bei den einzelnen Infektionen der erfahrungsgemäß vorkommende Agglutinintiter des normalen Serums in Rechnung gezogen werden. So wird, um nur ein Beispiel anzuführen, bei der Widalschen Reaktion (Typhus) die Agglutinationsprobe erst dann als positiv angesehen, wenn bei mindestens 40—50-facher Serumverdünnung Agglutination eintritt. Für andere Infektionserreger kann der normale Agglutiningehalt recht erhebliche Höhen erreichen (cf. Rotz, Maltafieber u. a.).

Das Ansetzen der Mischungen von Serumverdünnung und Bakterienkultur ist im allgemeinen Teil beschrieben worden; die zahlreichen für die klinische Serodiagnostik angegebenen Varianten unterscheiden sich nicht prinzipiell, bringen vielmehr im wesentlichen nur geringfügige Modifikationen der einzelnen Laboratorien zum Ausdruck. (Vgl. hierzu die Zusammenstellung bei Kafka und in den monographischen Bearbeitungen.)

So mischt Kafka verschiedene Mengen der Kulturaufschwemmung mit der gleichen Serummenge und erhält derart ebenfalls verschiedene Serumverdünnungen, wobei sich nur die einzelnen Glieder der Reihe im Gesamtvolumen unterscheiden.

Durchaus empfehlenswert ist es, sich auch bei der Serodiagnostik nicht mit zu eng begrenzten Reihenversuchen zu begnügen, da es auch hier vorkommen kann, daß ein Ueberschuß von Serum die Reaktion hemmt.

Erinnert sei in dieser Hinsicht an einen von Korte & Steinberg mitgeteilten Fall, bei dem das Serum in einer Verdünnung von 1:80 mit Typhusbacillen negativ, mit Paratyphusbacillen positiv reagierte. Bei den Verdünnungsgraden 1:160—1:640 hingegen war die Beziehung umgekehrt. Die Bestimmung

*) Die früher auch empfohlene Antrocknung des Serums oder Blutes an Filtrierpapier (cf. hierzu Widal & Sicard, Pick, Richardson u. a.) findet heute wohl kaum praktische Anwendung.

**) cf. auch das ältere von Pfaundler & Rostoski angegebene Verfahren der Verwendung des Gesamtblutes (auflösen mit Aq. dest., vgl. auch Pfuhl, im Thoma-Zeissschen Mélangeur).

des Agglutinationswertes bis zu einer Serumverdünnung von 1:80 hätte also hier zu einem irrigen Ergebnis geführt.

Bezüglich Zeitdauer und Temperatur lassen sich auch für die Serodiagnostik mittels Agglutination keine einheitlichen Vorschriften machen. Die optimalen Bedingungen schwanken einmal je nach dem Infektionserreger, um dessen Agglutination es sich handelt, dann aber können auch individuelle Differenzen überraschen. So zeigen z. B. für die Widalsche Reaktion bei Typhus, für die 1—2-stündiger Aufenthalt im Brutschrank und nachfolgendes einstündiges Stehen bei Zimmertemperatur wohl meist die Regel ist, und bei welcher Erhöhung der Temperatur auf 55^0 nach Weil den Vorgang beschleunigt — bei längerem Digerieren allerdings nach Kafka (cf. auch Konrich) oft einen niedrigeren Titer ergibt, als die Agglutination bei 37^0 oder Zimmertemperatur —, vereinzelte Beobachtungen (Scheller, Gaethgens), daß die Agglutination in der Wärme in geringerem Maße eintreten kann und erst bei Zimmertemperatur ansteigt, so daß es sich in verdächtigen, aber zunächst negativ reagierenden Fällen empfiehlt, noch bei Zimmertemperatur eine längere Kontrolle nachfolgen zu lassen. Für die Benutzung der Fickerschen Diagnostica wird im allgemeinen Zimmertemperatur und längere Beobachtung (bis zu 20 Stunden) angegeben. Auch im allgemeinen wird von manchen Autoren (z. B. Konrich) einer längeren (12—16-stündigen) Beobachtung der Vorzug erteilt. Nach Dennemark muß besonders die Widalsche Reaktion bei klinisch Gesunden (in der Umgebung von Typhuskranken) bis 24 Stunden beobachtet werden (cf. hierzu Müller).

Spielt nun bei der Anwendung der Agglutination zur Serodiagnostik Spontanagglutination und mangelnde Agglutinabilität keine wesentliche Rolle, da ja eben geeignete Kulturaufschwemmungen die Voraussetzung für die Anwendung der Methode bilden, so kann die Beurteilung des Agglutinationswertes trotz scheinbar einwandsfreien Ergebnisses mehr oder weniger große Schwierigkeiten bereiten. Schon die Tatsache des normalen Vorkommens der Agglutinine erschwert die Beurteilung, zumal wenn der Agglutinationstiter sich nicht weit von den auch bei normalen Individuen bekannten Grenzen entfernt. In solchen Fällen wird unter Umständen die zeitliche Verfolgung des Agglutiningehaltes ein wichtiges Erfordernis sein und ein Ansteigen des Agglutinintiters nach ein- oder mehrtägigem Intervall wird darauf hinweisen, daß ein Immunisierungsvorgang besteht, also ein Infektionsprozeß vorliegt.

Bei positivem Ausfall in hinreichend hoher Endverdünnung muß wiederum der Mitagglutination besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. So spielt gerade bei dem Hauptanwendungsgebiet der Agglutination, bei der Diagnose der typhösen Erkrankungen, die Mitagglutination eine große Rolle. Es wird daher heute wohl fast allgemein empfohlen, die Widalsche Reaktion von vornherein gleichzeitig gegenüber Typhus- und Paratyphusbacillen auszuführen (vgl. hierzu auch Dysenterie etc.), zumal es in praktisch-klinischer Hinsicht auch darauf ankommt zu wissen, ob überhaupt eine typhöse oder paratyphöse Infektion vorliegt.

Werden bei der Bestimmung des Agglutinationswertes gegenüber zwei Bakterienarten die Endtiter festgestellt, so kann, wie die Erfahrung gelehrt hat, im allgemeinen die stärker agglutinierte Bak-

terienart als der Infektionserreger erachtet werden. In zweifelhaften Fällen empfiehlt sich auch hier wiederholte Blutentnahme in gewissen Zeitintervallen. Aber auch Ausnahmen, sogar bis zur umgekehrten Relation gehend, sind in vereinzelten Fällen beschrieben worden (cf. DE NOBELE, ZUPNIK, STERN u. a.), stellen wohl freilich große Seltenheiten dar*).

Andererseits ist es selbstverständlich, daß im Falle einer Mischinfektion, durch zwei differente Bakterienarten veranlaßt, die agglutinierende Kraft beiden gegenüber gleich stark sein oder Differenzen aufweisen kann, die sich von denjenigen, welche bei Mitagglutination in Erscheinung treten, nicht unterscheiden. Will man nun in derartigen Fällen eine weitere Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten der Mischinfektion und der Mitagglutination treffen, so steht hierbei als weiteres Hilfsmittel das von CASTELLANI in die Praxis eingeführte Verfahren zur Verfügung (cf. auch TOTSUKA, JÜRGENS, KORTE u. a.).

Der CASTELLANIsche Versuch, der bereits bei der Bakteriendifferenzierung kurz erwähnt wurde, basiert darauf, daß bei der Infektion mit einer Bakterienart sämtliche Agglutinine von dieser absorbiert werden, während bei Bakterienarten, welche nur mitagglutiniert wurden, nur ein Teil des Agglutiningehalts schwindet, und zwar die auf diesen mitagglutinierten Stamm wirkenden Partialagglutinine, nicht aber die nur auf den homologen Stamm wirkenden Hauptagglutinine. Umgekehrt darf man annehmen, daß bei einer Mischinfektion durch zwei verschiedene Infektionserreger das agglutinierende Serum bei der Absorption mit jedem der beiden in Frage kommenden Mikroorganismen einen Teil seiner Agglutinine zurückbehält, welcher auf den anderen Infektionserreger wirkt.

Bei der Ausführung des CASTELLANIschen Versuchs mischt man eine gewisse Serummenge, etwa $^1/_2$—1 ccm, mit ziemlich großen Bakterienmengen (4—8 Oesen oder mehr), und zwar in 2 Parallelröhrchen mit jeder der beiden in Frage kommenden Bakterienarten. Nach 12—24-stündigem Stehen im Brutschrank wird zentrifugiert, und die Abgüsse werden gegenüber beiden Bakterienarten austitriert. Ist nun durch die eine Bakterienart das Gesamtagglutinin für beide Bakterienarten entfernt worden, so liegt eine Infektion mit einem einheitlichen Erreger vor, und die andere Bakterienart ist nur mitagglutiniert worden. Bleibt dagegen bei beiden Absorptionsversuchen ein wesentlicher Agglutiningehalt gegenüber der anderen Bakterienart zurück, so liegt mit großer Wahrscheinlichkeit Mischinfektion vor. Vorbedingung für die Beurteilung ist natürlich, daß die Agglutinine für diejenige Bakterienart, mit der absorbiert worden ist, vollständig oder fast vollständig entfernt wurden. Ist das nicht der Fall, so muß eine neue Einsaat von Bakterien erfolgen. Aus der schließlich bestehen bleibenden Trübung kann man auf vollständigen Effekt schließen.

Man kann den CASTELLANIschen Versuch auch in der Weise ausführen, daß man den üblichen Agglutinationsreihenversuch ansetzt, und zwar in vier Reihen von Serumverdünnungen, von denen je 2 mit der gleichen Bakterienart beschickt werden. Nach etwa 12—24-stündigem Stehen wird dann abgegossen oder bei ungenügender Sedimentierung zentrifugiert, und die Abgüsse werden von neuem mit Bakterien beschickt, derart, daß von den Abgüssen von den Bakterien A die eine Reihe mit den Bakterien A, die andere mit den Bakterien B beschickt werden und in gleicher Weise mit den Abgüssen von den Bakterien B verfahren wird.

Allerdings muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß in seltenen Fällen auch der CASTELLANIsche Versuch zu einem Trugschluß führt. So sind von einigen Autoren (cf. POSSELT & v. SAGASSER, HETSCH & LENTZ, ZUPNIK, POSNER, BALLNER & v. SAGASSER) Beobachtungen mitgeteilt worden, nach denen bei Absorption des Hauptagglutinins die heterologen Bakterien noch agglutiniert wurden, gelegentlich sogar in stärkerem Maße. Ebenso wird bei einer unspezifischen Steigerung des Gehaltes an Normalagglutininen naturgemäß der CASTELLANIsche Versuch zu einem Fehlschluß führen können.

*) Bezüglich der Mitagglutination sei auch auf den vorangehenden Abschnitt (Bakteriendifferenzierung) verwiesen.

Unter Umständen kann auch die Feststellung des kurvenmäßigen Anstiegs des Agglutiningehaltes von Nutzen sein, indem bei Mitagglutination die Kurven gleichsinnig verlaufen mit höchstem Anstieg der Hauptagglutininkurve, bei Mischinfektion dagegen unabhängig voneinander (Schroeder).

Im Anschluß an die Besprechung der Fehlerquelle, welche die Mitagglutination bedeutet, sollen auch solche Erfahrungen nicht unerwähnt bleiben, welche einen über die Norm mehr oder weniger gesteigerten Agglutiningehalt unter solchen Umständen kennen lehren, bei denen eine spezifische Ursache nicht vorhanden zu sein scheint. So sei insbesondere auf das Kapitel Typhus verwiesen, wobei die Erfahrungen über unspezifische Steigerung des Gehalts an Typhusagglutininen (bei fieberhaften Erkrankungen, Ikterus, unter dem Einfluß von Medikamenten etc.) besonders zahlreich sind. Auf die Einzelheiten kann hier nicht näher eingegangen werden; verständlich erscheinen solche Ausnahmen von der Regel immerhin, wenn man berücksichtigt, daß einerseits heterologe Infektionen eine Mitagglutination auch entfernter stehender Bakterienarten bedingen können (cf. Stern, Lubowski und Steinberg u. a.), ohne daß man den Infektionserreger zu erkennen in der Lage ist, oder daß auch auf unspezifische Weise durch einen auf die Antikörper produzierenden Territorien ausgeübten Reiz eine Steigerung des normalen Agglutiningehaltes oder ein Wiederaufflackern eines früher stattgehabten Agglutininsekretionsprozesses verursacht werden kann.

Es liegt in der Natur der Antikörperreaktionen begründet, daß der positive Ausfall der Serodiagnostik mittels Agglutination nicht ohne weiteres eine Diagnose in klinischem Sinne zuläßt, also an und für sich nicht die Frage zu entscheiden erlaubt, ob ein Infektionsprozeß besteht, oder ob nur die Folgen eines solchen vorliegen*). Bei klinisch unklarem Krankheitsbild kann dabei die quantitative Titerbestimmung und besonders auch die etwaige Feststellung einer progredienten Steigerung des Agglutinintiters wertvoll für die praktische Beurteilung sein. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß der positive Ausfall der Serodiagnostik auch als Mittel zur Auffindung von Bacillenträgern von Nutzen sein kann.

Mit den meisten biologischen Reaktionen teilt die Serodiagnostik mittels Agglutination den Umstand, daß das negative Ergebnis keine oder nur beschränkte Beweiskraft besitzt. Hauptsächlich ist hierbei zu berücksichtigen, daß bis zum Auftreten der Agglutinine im Blute ein mehr oder weniger langes Inkubationsstadium verstreichen muß. So tritt, wie bekannt, auch bei Typhus die Reaktion gewöhnlich erst nach Ablauf der ersten Woche auf. Gibt es bereits hierbei Ausnahmen, so sind bei anderen Infektionen (Streptokokken, Rotz etc.) die Intervalle allgemein viel größere. Fernerhin kann die Reaktion auch bei solchen Infektionserregern negativ ausfallen, die durch einen sehr variablen Rezeptorenapparat gekennzeichnet sind (so bei Streptokokken, Coliinfektionen u. a.), indem trotz vorhandenen Agglutiningehalts der für die Serodiagnostik benutzte Stamm in seinem Rezeptorenapparat von dem als Infektionserreger fungierenden Stamm zu erheblich abweicht. Unter Umständen kann

*) Bezüglich Beziehungen zwischen Schwere der Erkrankung und Agglutininaviditàt vgl. Rintelen (cf. auch Müller); danach besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Avidität (cf. auch Busson, Müller & Rintelen, Dennemark, Müller).

dann die Agglutination mit dem aus dem infizierten Organismus gezüchteten Erreger positiv sein. Endlich muß auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß nicht alle Individuen in hinreichender Weise auf den zur Agglutininbildung führenden Reiz reagieren, und daß gelegentlich auch Mischinfektionen ein negatives Ergebnis bewirken können (cf. hierzu KAYSER).

Nach alledem kann in vielen Fällen dem negativen Ausfall der klinischen Serodiagnostik mittels Agglutination eine Beweiskraft nicht zugeschrieben werden. Im übrigen ergeben sich für die Nutzbarmachung des Verfahrens für die praktische Medizin eine Reihe von Grenzen, welche einerseits in einem zu hohen Agglutinationstiter des normalen Blutserums, andererseits in einem zu spät erfolgenden oder fehlenden Auftreten der Agglutinine im Blut oder auch in individuellen Variationen der Infektionserreger gelegen sein können, und so kommt es, daß die Anwendung der Agglutination zur klinischen Serodiagnostik auf relativ wenige Infektionskrankheiten beschränkt ist, unter denen an erster Stelle die typhösen und paratyphösen Erkrankungen, ferner Dysenterie, Maltafieber, Rotz zu nennen sind, allerdings auch bei anderen Infektionen als Hilfsmittel in Betracht kommen und im besonderen zum nachträglichen Nachweis abgelaufener Krankheitsfälle herangezogen werden kann. Im übrigen sei bezüglich der Anwendung der Agglutination zum Antikörpernachweis bei den einzelnen Infektionserregern auf die speziellen Kapitel dieses Handbuches verwiesen*).

Literatur zu A.

I. Zusammenfassende Darstellungen.

CITRON, J., Die Methoden der Immunodiagnostik und Immunotherapie und ihre praktische Verwertung. Leipzig **1910**.
DIEUDONNÉ, A., Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 7. Auflage Leipzig **1911**.
FRIEDEMANN, U., Taschenbuch der Immunitätslehre. Leipzig **1910**.
HETSCH, Grundlagen der Serodiagnostik. Mod. ärztl. Bibliothek, **1904**, H. 12.
KÖHLER, F., Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., Bd. 8, **1901**.
KOLLE, W., & HETSCH, H., Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 3. Auflage. Berlin und Wien **1911**.
KREISSL, B., Technik und Methodik der klinischen Serodiagnostik mittels Agglutination. Handb. der Technik und Meth. d. Immunitätsforsch., Bd. 2, Jena **1909**.
KRUSE, W., Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig **1910**.
LÜDKE, H., Die Bedeutung der Immunitätsforschung für die innere Klinik. Jahresber. über d. Ergebn. d. Immunitätsf. 1909, Stuttgart **1910**.
— Die klinische Verwertung der Agglutination und Komplementbindung. Handbuch d. Techn. d. Immunitätsf., 1. Ergänzungsbd., Jena **1911**.
MARX, E., Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. 2. Auflage. Berlin **1907**.
MUCH, H., Die Immunitätswissenschaft. Würzburg **1911**.
MÜLLER, P. TH., Bakterien-Agglutinine und Präzipitine. Handb. d. Biochemie, Bd. 2, Jena **1910**.

*) Schließlich möchten wir am Schlusse dieses Abschnittes auch allgemein sowohl für den Antigen- als auch für den Antikörpernachweis mittels Agglutination nochmals darauf hinweisen, daß wir uns in Hinblick auf die speziellen Kapitel dieses Handbuchs nur mit einem allgemeinen Ueberblick über die Technik und Methodik an dieser Stelle begnügt haben. Ebenso muß bezüglich Verwendung der Agglutination bei nichtbakteriellen Infektionserregern, wie Protozoen, Trypanosomen, Spirillen, bei Schimmelpilzen (Sporotrichose) und Blastomyceten auf die diese Gebiete behandelnden Abschnitte im 5. und 6. Bande dieses Handbuchs verwiesen werden.

Müller, P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität. 3. Aufl. Jena **1910**.
— Technik der serodiagnostischen Methoden. 3. Aufl. Jena **1911**.
— Ueber Avidität und Aviditätsbestimmungen bei Antikörpern. Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsf., 1. Ergänzgsbd., Jena **1911**.
Paltauf, R., Die Agglutination. Dies. Handb., 1. Aufl., Bd. 4, **1904**.
Pozzi-Escot, E., Méthode de sérodiagnostic par les agglutinines. Paris **1907**.
Rostoski, Die Serumdiagnostik. Würzb. Abhandl., Bd. 4, H. 2, **1903**.
Sobernheim, G., Die Lehre von der Immunität etc. Handb. d. allg. Path. (Krehl-Marchand), Bd. 1, Leipzig **1909**.
Volk, R., Ueber Agglutination. Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsf., Bd. 2, Jena **1909**.

II. Originalarbeiten.

Achard, Ch., Action agglutinante du lait sur les bacilles d'Eberth. Sem. méd., **1896**.
Achard, Ch., & Bensaude, R., Sérodiagnostic du choléra. Sem. méd., **1897**; cf. auch Compt. rend. acad. sc., T. 123; cf. auch Bensaude, Thèse de Paris, **1897**.
Altmann, K., & Rauth, A., Experimentelle Studien über Erzeugung serologisch nachweisbarer Variationen beim Bacterium coli. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, **1910**.
Amako, T., Experimentelle Beiträge zur Biologie der Dysenteriebacillen. Ebenda, Bd. 5, **1910**.
Arloing, S., & Courmont, P., Agglutination du bac. de la tuberculose vraie. Zeitschr. f. Tuberkulose, **1900**; cf. auch Deutsche med. Wochenschr., **1900** und Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 35, **1904**.
Aronson, H., Weitere Untersuchungen über Streptokokken. Deutsche med. Wochenschr., **1903**.
Asakawa, M., Ueber das Wesen der Agglutination und eine neue Methode, die Agglutination schnell zu beobachten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, **1903**.
Baerthlein, Mutationserscheinungen bei Bakterien. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 31.
Bail, O., Untersuchungen über die Agglutinabilität von Typhusbacillen. Prag. med. Wochenschr., **1901**.
— Versuche über Typhusagglutination und Präzipitation. Arch. f. Hyg., Bd. 42, **1902**.
— Ueber die agglutinierende Wirkung des normalen Rinderserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, **1909**.
Ballner, F., & v. Sagasser, Ueber die Bildung von homologen und heterologen Agglutininen im Tierkörper. Arch. f. Hyg., Bd. 51, **1904**.
Bandi, J., L'arricchimento specifico e l'agglutinazione allo stato nascente nella diagnosi bacteriologica rapida del cholera. Bull. Assoz. fra cultori scienc. med. et nat., Vol. 3, **1911**.
Beniasch, M., Die Säureagglutination der Bakterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, H. 3, **1912**.
Besserer, A., & Jaeff, J., Ueber Typhuskulturen, die sich den Immunitätsreaktionen gegenüber atypisch verhalten. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
Beyer, W., Ueber Wrights Methode der makroskopischen Agglutination. Med. Klinik, **1909**.
De Blasi, D., Intorno alla presenza di sostanze antiagglutinante dei sieri normali. Ann. d'igien. sperim., **1905**.
De Blasi, D., & de Berardinis, L., Ricerche sull' agglutinazione del tifo. Ebenda, **1903**.
Böhme, A., Weiterer Beitrag zur Charakterisierung der Hogcholeragruppe. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 52, **1905**.
Bordet, J., Modes d'action des sérums préventifs. Ann. Inst. Pasteur, **1896**; cf. auch **1899** und **1900**.
Bordet, J., & Gay, F. P., Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine. Ebenda, **1906**.
Bordet, J., & Sleeswijk, J. G., Sérodiagnostic et variabilité du microbe suivant le milieu de culture. Ebenda, **1910**.
Bordet, J., & Streng, O., Les phénomènes d'absorption et la conglutinine du sérum de bœuf. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, **1909**.

Brieger, L., & Mayer, M., Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen aus Bakterien. Deutsche med. Wochenschr., **1902** und **1903**.
Bruno, E., Ueber Diphtherieagglutination und Serodiagnostik. Berl. klin. Wochenschr., 1898.
Bürgers, Th., & Meisner, W., Ueber den Bau der Opsonine, Bakteriotropine und Agglutinine. Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 11, 528, **1911**.
Bürgi, Ueber Bakterienagglutination durch normale Sera. Arch. f. Hyg., Bd. 62, **1907**.
Busson, B., Ueber Coli-Mitagglutin. der Immunsera verwandter Arten und deren theoretische und praktische Bedeutung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 57, S. 351, **1911**.
Busson, B., Müller, P. Th., & Rintelen, A., Weitere Aviditätsstudien an Agglutininen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, **1910**.
Castellani, A., Die Diagnose bei gemischter Infektion und die Diagnose der letzteren. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 1, **1902**.
Charrin, A., & Roger, G. H., Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum d'animaux vaccinés. Compt. rend. soc. Biol., 1889, Nr. 37.
Cohen, La méningite cérébrospinale septicémique. Ann. Inst. Pasteur, **1909**, p. 273.
Cole, R. J., Ueber die Agglutination verschiedener Typhusstämme. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, 367, **1904**.
Courmont, P., Sur la présence du bac. d'Eberth dans le sang des typhiques. Journ. d. physiol. et de pathol. génér., T. 4, 155, **1902**.
Czaplewski, E., Bluttupferröhrchen zur Erleichterung der Gruber-Widalschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 11.
Dennemark, Die Gruber-Widalsche Reaktion bei klinisch Gesunden in der Umgebung Typhuskranker. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.
Detot, E., Recherches sur l'agglutination du streptocoque. Compt. rend. soc. Biol., T. 57, **1904**.
Deutsch, L., Zur Frage der Agglutininbildung. Centralbl. f. Bakt., **1900**.
Dreyer, G., & Jex-Blake, On the agglutination of bacteria. Journ. of path. and bacter., Vol. 11, **1906**.
Dreyer, G., & Douglas, J., The velocity of reaction in the „absorption" of specific agglutinine etc. Proc. Royal Soc., Vol. 82, **1910**.
v. Drigalski & Conradi, Ueber ein Verfahren zum Nachweis von Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, **1902**.
Dunbar, Zur bakteriologischen Choleradiagnose. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.
Durham, E. H., Some theoretical considerations upon the nature of agglutinins. Journ. of exp. med., Vol. 5, 353, **1901**.
Durham, H., & Gruber, M., A theory of act. and pass. immunity. Lancet, **1897**.
Eisenberg, Ph., Beiträge zur Fadenreaktion. Wien. klin. Wochenschr., **1900**.
— Ueber die Verwendbarkeit der verschiedenen Dysenteriestämme. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, S. 1142.
— Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Agglut. und Präzip. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, **1906**.
Eisenberg, Ph., & Volk, R., Untersuchungen über die Agglutination. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 154, **1902**.
v. Eisler, M., & Tsuru, J., Ueber Bindungsverhältnisse der Agglutinine. Zeitschrift f. Immunitätsf., Bd. 6, **1910**.
Falta, W., & Noeggerath, H., Rassenunterschiede von Typhusstämmen und über Hemmungskörper im Serum in ihrer Bedeutung für die Gruber-Widalsche Reaktion. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 88, **1905**.
Ficker, M., Ueber ein Typhusdiagnostikum. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 45.
— Zur Agglutinationstechnik. Hyg. Rundschau, **1902**.
Fornet, W., & Müller, M., Zur Herstellung und Verwendung präzipitierender Sera, insbesondere für den Nachweis von Pferdefleisch. Zeitschr. f. biol. Techn. u. Method., **1908**, I; cf. auch Zeitschr. f. Hyg., Bd. 66, **1910**.
Fränkel, C., Ueber den Wert der Widalschen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr., 1897.
Fränkel, S., & Elfer, Al., Ueber ein Verfahren der Serumtrocknung. Biochem. Zeitschr., Bd. 28, 330, **1910**.
Friedberger, E., Ueber die Bedeutung anorganischer Salze kristalloider Subst. für die Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**, cf. auch Bd. 31, **1902**.

Friedberger, E., Ueber die Agglutininrezeptoren eines frisch aus dem Stuhl gezüchteten Typhusstammes. Salkowski-Festschrift, **1904**.
Friedberger, E., & Luerssen, A., Zur bakteriologischen Choleradiagnose. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 40.
Friedberger, E., & Moreschi, C., Ueber Rassendifferenzen von Typhusstämmen etc. Berl. klin. Wochenschr., **1905**; vgl. auch Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 4.
Gaethgens, W., Ueber einen Fall von Mischinfektion von Typhus und Paratyphus. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, 621, **1906**.
— Beiträge zur Agglutinationstechnik. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 28. Cf. auch Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, 218, **1907**.
— Ueber die Beschleunigung der Agglutination durch Zentrifugieren mit besonderer Berücksichtigung der Meningokokkenagglut. Arch. f. Hyg., Bd. 66, 377, **1908**.
— Vergleichende Untersuchungen über die Agglutination usw. durch die homologen und heterologen Immunsera. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, S. 619 **1912**.
Gay, F. P., & Lucas, W. P., The value of the conglutination reaction as a means of diagnosis of acute bacterial infections. Proc. of the society for exper. med. and biol., Vol. 7, **1909**.
Gengou, O., De la conglutination du mastic et de l'amidon. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, **1911**.
Glässner, K., Ueber den Einfluß der chemischen Zusammensetzung des Nährbodens auf die Immunkörper. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 1, 640, **1905**.
Glaser, E., & Hachla, J., Beiträge zur Kenntnis der Proteusbakterien etc. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, **1911**.
Gruber, M., Aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Wien. klin. Wochenschr., **1896**; cf. auch Münch. med. Wochenschr., **1897/98**, **1899/1901**.
Gruber, M., & Durham, H., Eine neue Methode zur Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbacillus. Münch. med. Wochenschr., **1896**, S. 285.
Grünbaum, A. S., The use of the agglutinative action of human serum for the diagn. of enteric fever. Lancet, **1896**, Nr. 3812, p. 806.
Haendel, Ueber den Zusammenhang von immunisierender Wirkung, Virulenz und Bindungsvermögen bei Cholerastämmen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, **1909**.
Haendel & Gildemeister, Bakteriologische Befunde bei Schweinepest. Zeitschrift f. Immunitätsforsch., Bd. 11, **1911**.
Haendel & Hüne, Konservierung agglut. Sera. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 29, **1908**.
Haendel & Woithe, Vergleichende Untersuchungen frisch isolierter Cholerastämme mit älteren Cholera- und El-Tor-Kulturen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, **1910**.
Hamburger, Fr., Ueber spezifische Virulenzsteigerung in vitro. Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 4.
Hasenknopf & Salge, Ueber Agglutination bei Scharlach. Jahrb. f. Kinderheilk., **1903**, S. 58.
Hetsch, H., & Lentz, O., Beitr. zur Frage nach der Spezifität der im Serum der normalen und choleraimmunisierten Pferde enthaltenen Agglutinine. Festschr. R. Koch, **1903**, S. 17.
Hirschbruch, A., Die experim. Herabsetzung der Agglutinabilität bei Typhusbacillen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52, 294, **1909**.
Hofmann, A., Die Serodiagnostik des Typhus abdom. Centralbl. f. innere Med., **1897**, Nr. 20.
Jacobsthal, E., Ueber trockene Konservierung agglutinierender und präzipitierender Sera. Arch. f. Hyg., Bd. 48, **1904**.
Jäger, H., Das Agglutinoskop, ein Apparat zur Erleichterung der mikrosk. Beobachtung der Agglut. im Reagenzglas. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 35, S. 521, **1904**.
v. Jagič, N., Ueber Herstellung von mikroskopischen Dauerpräparaten zur Beurteilung von Bakterienagglutininen. Wien. med. Wochenschr., **1910**, S. 328.
Joos, A., Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1900** und Bd. 40, **1902**; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901** und Bd. 33, **1903**.

ISSAEFF, B., Contrib. à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque. Ann. Pasteur, **1893**, p. 260.

JÜRGENS, G., Beobachtung über die Widalsche Reaktion und die Mitagglutination der Typhoidbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, **1903**.

KAFKA, V., Leistungsfähigkeit der verschiedenen Methoden der Agglut.-Technik. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, **1906**.

KAYSER, H., Die Gruber-Widalsche Probe bei Mischinfektion der Typhusbacillen und Staphylokokken. Arch. f. Hyg., Bd. 48, 313, **1904**.

KIRSTEIN, F., Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit von Bakterien, insbesondere von Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, **1904**.

KLEINE, F. K., Ueber Rotz. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 183, **1903**.

KOCH, R., Ueber die Agglut. der Tuberkelbacillen und über die Verwertung zur Agglutination. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 829.

— Bericht über die im Institut für Infektionskrankheiten angestellten Versuche bezüglich Verwertung der Agglutination zur frühzeitigen Diagnose der Rotzkrankheit. Veröffentl. aus den Jahresveterinärberichten der beamteten Tierärzte Preußens, **1903**.

KÖLZER, W., Weitere Beobachtungen über die Widalsche Reaktion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**.

KOLLE, W., Die Serodiagnose des Typhus abdom. Deutsche med. Wochenschr., **1897**.

— Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., Bd. 11, **1903**.

KOLLE, W., & GOTSCHLICH, E., Untersuchungen über die bakteriologische Choleradiagnostik. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, **1903**.

KOLLE, W., & MARTINI, E., Ueber Pest. Deutsche med. Wochenschr., **1902**.

KOLLE, W., & WASSERMANN, A., Untersuchungen über Meningokokken. Klin. Jahrb., Bd. 15, **1906**.

KONRICH, Ueber den Einfluß von Wärme und Zeit auf den Ablauf der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, **1909**.

KORTE, W., Ein Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, **1903**.

KORTE & STEINBERG, Ueber die agglut. Wirkung des Serums von Typhuskranken auf Paratyphusbacillen nebst Bemerkungen über makrosk. u. mikrosk. Serodiagnostik. Münch. med. Wochenschr., **1905**; cf. auch Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 82, **1905**.

KRAUS, R., Ueber die Ausscheidung von Antikörpern in die Milch. Wien. klin. Wochenschr., **1896**; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Bd. 21.

— Ueber Fadenbildung. Wien. klin. Wochenschr., **1900**.

— Zur Theorie der Agglutination. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 23, H. 8, **1902**.

KRAUS, R., & JOACHIM, J., Ueber Beziehungen der präzipitogenen Substanz zur agglutinog. der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, 662, **1904**.

KRAUS, R., & LÖW, L., Ueber Agglutination. Wien. klin. Wochenschr., **1899**.

KRUSE, W., & PANSINI, F., Untersuchungen über d. Diploc. pneumon. und verwandte Streptokokken. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, **1892**.

KUHN, PH., & WOITHE, Zur Technik der Agglutination. Med. Klin. **1909**. S. 1631; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, Beiheft, **1909**.

— — Ueber eigenartige Befunde bei Ruhrkranken. Med. Klin., **1910**, S. 1709.

KUHN, GILDEMEISTER, E., & WOITHE, Ueber bakteriologische Beobachtungen bei Irren-Ruhr, insbesondere über das Erscheinen der Paraagglutination. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 31, 394, **1911**.

KUTSCHER, H., Ein Beitrag zur Agglutination der Meningokokken. Deutsche med. Wochenschr., **1906**.

KUTSCHER, H., & MEINICKE, E., Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus-, Enteritis- und Mäusetyphusbakterien und ihre immunisatorischen Beziehungen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, 301, **1906**.

LANGE, Makroskopische Agglutination bei Trypanosomen. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, Beilage, **1911**.

LAUBENHEIMER, K., Der Dieudonnésche Blutalkaliagar als Elektivnährboden f. Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52, 294, **1909**.

LAVERAN, A., & MESNIL, F., Trypanosomes et trypanosomiases, **1904**.

LENTZ, O., Weitere Beiträge zur Differenzierung der Shiga-Kruseschen und der Flexnerschen Bacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, **1903**, cf. a. ebda. Bd. 41.

— Vorschlag einer einfachen Bezeichnung des Wertes von spezifischen Serumreaktionen. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, Beilage, S. 80, **1910**.

v. LINGELSHEIM, Streptokokken-Immunität. Dieses Handb., 1. Aufl., Bd. 4, **1904**.

Lipschütz, B., Ueber die bakt. Diagnose des Typhus abdom. mit Hilfe des Conradi-v. Drigalskischen Nährb. und der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 35, 798, **1904**.
Lipstein, A., Ueber Immunisierung mit Diphtheriebacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 46; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, **1903**.
Löffler, F., Ueber ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. Deutsche med. Wochenschr., **1904**.
— Ueber Immunisierung per os. v. Leuthold-Festschr., **1906**.
Loewit, M., Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, **1903**.
van Loghem, J. J., Over Hemingsverschyselen by agglutinatieproeen. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., Bd. 1, **1908**; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, S. 670, **1908**.
Lubowski, R., Ueber einen atox. und avirul. Diphtheriestamm und über die Agglutination der Diphtheriebacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, S. 87, **1900**.
Lubowski & Steinberg, Ueber Agglutination von Typhusbacillen bei Proteus- und Staphylokokkeninfektion. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 79, **1903**.
Lucas, W., Fitzgerald, J. G., & Schober, H., Methods of serum diagn. in bac. dysentery in infants. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 54, **1910**.
Mandelbaum, M., Eine neue einfache Methode zur Typhusdiagnose. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 4.
Marks, L. H., Zur Technik der Widalschen Reaktion. Arb. a. d. Königl. Inst. f. exper. Ther., Frankfurt, H. 4, Jena, Gustav Fischer, **1908**.
— Ueber einen arsenfesten Bakterienstamm. Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 6, **1910**.
Martini, E., & Lentz, O., Ueber die Differenzierung der Ruhrbacillen mittels Agglutination. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, **1902**.
Meinecke, E., Jaffé, J., & Flemming, J., Ueber die Bindungsverhältnisse der Choleravibrionen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, **1906**.
Metschnikoff, G., Etude sur l'immunité, 4e mémoire. Ann. Pasteur, **1891**; cf. auch ebenda, **1892**, **1900**.
Michaelis, L., Die Säureagglutination der Bakterien, inbesondere der Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 4; cf. auch Fol. Serol., Vol. 7, 1010, **1911**.
Miessner, Die Schnellagglutination und ihre Verwendung bei der Serodiagnose des Rotzes. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 48, **1908**.
Moreschi, C., Beschleunigung und Verstärkung der Bakterienagglutination durch Antieiweißsera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
Moser, P., & v. Pirquet, Cl., Zur Agglutination der Streptokokken. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, 560, **1904**.
Müller, G., Ueber Agglutinine normaler Tiersera. Inaug.-Diss. Bern, Darmstadt **1901**.
Müller, M., Beitr. zur Agglutinationstechnik bei Rotz. Berl. tierärztl. Wochenschrift, **1908**.
Müller, P. Th., Die Immunisierung der Typhusbacillen gegen spezifische Agglutinine. Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 856.
— Bemerkungen zu der Arbeit von Dennemark „Die Gruber-Widalsche Reaktion etc." Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, **1910**.
Müller, R., Kulturunterschiede bei Paratyphus- und Enteritisbakterien. Deutsche med. Wochenschr., **1910**.
Neisser, M., & Friedemann, U., Studien über Ausflockungserscheinungen. Münch. med. Wochenschr., **1904**.
Neisser, M., & Shiga, K., Ueber freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebacillen und über das Dysenterietoxin. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, S. 61.
Neufeld, F., Ueber die Agglutination der Pneumokokken und über die Theor. der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 54, **1901**.
— Ueber Immunität und Agglutination bei Streptokokken. Ebenda, Bd. 44, 161, **1903**.
Nicolle, Ch., Recherches sur la substance agglutinée. Ann. Inst. Pasteur, **1898**, p. 161.
— L'agglutination spontanée des cultures. Compt. rend. soc. Biol., Décembre **1898**.
— Suite d'expériences relatives au phénomène de l'agglutination des microbes. Ann. Inst. Pasteur, T. 18, **1904**.

NICOLLE, CH., & TRÉNEL, M., Recherches sur le phénomène de l'agglutination. Ebenda, **1902**, p. 562; cf. auch Compt. rend. soc. Biol., **1900**.
DE NOBELE, Le sérodiagnostic dans les affections gastro-intestinales. Ann. de la Soc. méd. de Gand, **1899/1901**.
ODAIRA, Beiträge zur Kenntnis der hämoglobinophilen Bacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, **1911**.
OTTO, Diskussionsbemerkungen. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, Beil. S. 144, **1911**.
PASSINI, FR., Variabilität der Bakterien und Agglutinationsphänomen. Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 229.
PFAUNDLER, M., Eine handliche Methode zur Messung der agglutinativen Fähigkeit des Blutes Kranker. Wien. klin. Wochenschr., **1898**.
— Ueber „Gruppenagglutination" und über das Verhalten des Bact. coli bei Typhus. Münch. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 75.
— Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbacillosen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**, Nr. 1—4.
PFEIFFER, R., Zur Theorie der Virulenz. Festschrift zu Ehren R. KOCHS, **1903**; cf. auch PFEIFFER & FRIEDBERGER. Berl. klin. Wochenschr., **1902**.
PFEIFFER, R., & KOLLE, W., Experimentelle Untersuch. zur Frage der Schutzimpfung d. Menschen gegen Typhus abdomin. Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 46.
— — Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 203, **1896**.
— — Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittels Serums der gegen Typhus immunisierten Tiere. Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 12; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, **1896**.
PFEIFFER, R., & VAGEDES, Beitr. zur Diagnostik der Choleravibrionen mit Hülfe der spezifischen Choleraantikörper. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 19, **1896**.
PFEILER, W., Ueber die Serodiagn. d. Rotzkrankheit und über die Beschleunigung der Agglutination der Rotzbacillen durch Zentrifugieren. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., Bd. 34, 527, **1908**.
PFUHL, E., Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Serodiagnostik des Typhus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, **1897**.
PICK, F., Ueber die WIDALsche Serumdiagnose des Typhus abdominalis unter Berücksichtigung der Trockenmethode. Wien. klin. Wochenschr., **1897**.
PICK, E. P., & SCHWARZ, O., Ueber die Beeinflussung der Antigenwirkung durch Lecithin und Organlipoide usw. Biochem. Zeitschr., Bd. 15, **1909**; cf. auch PICK & PRIBRAM, ebenda, Bd. 11, **1908**.
POPPE, C., Diskussionsbemerkungen, fol. serol., Bd. 7, 1012, **1911**.
PORGES, O., Ueber die Agglutination der Kapselbakterien. Wien. klin. Wochenschrift, **1905**, S. 691.
— Ueber agglutinierende Sera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**; cf. auch Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., I, **1905**, S. 621.
— Ueber die Beziehungen zwisch. Bakterienagglut. u. Ausflockungsersch. d. Kolloide. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, **1906**.
PORGES, O., & PRANTSCHOFF, A., Ueber die Agglutinierbarkeit von Bakterien, insbesondere des Bact. typhi. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, 466, **1906**.
POSSELT, A., & v. SAGASSER, R., Ueber Beeinflussung der Agglutinine durch spezifische Absorptionen, nebst Bemerkungen über den Wert der Serodiagn. bei Typhus und Dysenterie. Wien. klin. Wochenschr., **1903**, S. 691.
PRÖSCHER, E., Zur Anstellung der Widalschen Reaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 400, **1902**.
RICHARDSON, M. W., Die Diagn. der Typhuskulturen vermittels getrockneter Typhussera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, **1897**.
RIMPAU, W., Bakteriologische Befunde bei Untersuchungen darmkranker Kinder. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 38, **1911**.
RINTELEN, A., Aviditätsstudien am Serum Typhuskranker. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, **1909**.
RODET, A., Des races de bact. coli au point de vue de leur aptitude à être agglutinées par le sérum des animaux immunisés. Compt. rend. soc. Biol., **1899**, p. 348.
ROSS, F., Die Verwertung der Säureagglutination zur Diagnose des Typhus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, **1911**.
ROSTOSKI, Zur Kenntnis des Typhus. Münch. med. Wochenschr., 1899.

Rothberger, C. J., Ueber Agglut. des Bact. coli. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 79, **1900**.

Sachs-Müke, Die Haltbarkeit des Agglutinationsvermögens von aufbewahrtem Blutserum Typhuskranker. Klin. Jahrb., Bd. 20, **1909**.

Sacquépée, E., Variabilité de l'aptitude agglutinante du bacille d'Eberth. Ann. Inst. Pasteur, **1901**.

Sadler, K., Ueber den Einfluß des Temperaturoptimums von 55° auf die Agglutination. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.

Scheller, R., Beiträge zur Theorie der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, **1904**.

— Experimentelle Beiträge zur Theorie und Praxis der Gruber-Widalschen Agglutinationsprobe. Ebenda, Bd. 38, **1905**.

— Ueber den Agglutinationsmechanismus. Ebenda, Bd. 54, 150, **1910**.

Schottelius, E., Zur Technik der Gruber-Widalschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., **1905**.

Schröder, K., Ueber den Einfluß des Aderlasses auf den Agglutiningehalt des Blutes. Inaug.-Diss., **1909**, zitiert nach Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., **1909**, S. 612.

Schröter & Gutjahr, Vergleichende Studien der Typhus-, Coli-, Dysenteriebakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, **1911**.

Schuhmacher, H., Beiträge zur Frage des Ueberganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 323, **1901**.

Schütz & Miessner, Zur Serodiagn. der Rotzkrankheit. Arch. f. wiss. u. pr. Tierheilk., Bd. 31, **1905**.

Schwoner, J., Ueber Differenzierung der Diphtheriebacillen von den Pseudodiphtheriebacillen durch Agglutination. Wien. klin. Wochenschr., **1902**.

Shibayama, G., Ueber die Agglutination des Pestbacillus. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 38, **1905**; cf. auch Bd. 42, **1906**.

Shiga, K., Weitere Studien über den Dysenteriebacillus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, **1902**.

Smidt, H., Zur Charakterisierung der Hogcholeragruppe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, **1905**.

Sobernheim, G., & Seligmann, E., Beiträge zur Biologie der Enteritisbakterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 6, **1910**; cf. auch Deutsche med. Wochenschr., **1910**, sowie Berichte der Mikrobiolog. Vereinig., Centralbl. f. Bakt., 1910—1911.

Spät, W., Ueber Agglutinationsversuche mit normalem Rinderserum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.

Stäubli, C., Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung der Typhusagglutinine. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, **1903**.

v. Stenitzer, R., Zur Verwertbarkeit des Typhus- und Paratyphusdiagnostikums. Med. Klinik, **1911**.

Stern, R., Diagnostische Blutuntersuchungen bei Abdominaltyphus. Centralbl. f. innere Med., **1896**.

— Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Wochenschr., **1897**; cf. auch Allg. med. Centralbl., **1898**.

— Ueber den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Berl. klin. Wochenschr., **1903**.

Streit, H., Zur Frage der Agglutinierbarkeit von Kapselbacillen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, 709, **1906**.

Streng, O., Studien über das Verhalten des Rinderserums gegenüber Mikroben. Ebenda, Bd. 50, **1909**.

— Ueber das Vorkommen der Konglutinine in den Seren verschiedener Tiere, besonders der Wiederkäuer. Zeitschr. für Immunitätsf., Bd. 2, 415, **1909**.

— Agglutinin oder Konglutinin? Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, 523, **1909**.

— Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Temperatur und Alkali auf die Typhus- und Coli-Immunagglutinine und auf die Coli-Normalagglutinine. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, **1909**.

— Alexin oder Proagglutinoid. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, **1910**.

Stromberg, H., Zur Frage über die Umwandlung wichtiger biologischer Eigenschaften der Bakterien (der Enteritisgruppe). Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 58, 401, **1911**.

v. Szily, A., Ueber die agglutinationsvermittelnde Funktion des Kreuzspinnengiftes. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 280, **1910**.

Tarchetti, C., Ueber Fadenbildung. Wien. klin. Wochenschr., **1897**.

TARCHETTI, Sul valore della diagnosi nell' infezione tifoide. Clin. med. Ital., 1899.
TAVEL, Experimentelles und Klinisches über das polyvalente Streptokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr., 1903.
THIERCELIN, E., & LENOBLE, E., Action agglutinante du lait d'une typhique sur les cultures du bac. d'Eberth. Presse méd., 1896.
TOTSUKA, K., Studien über Bact. coli. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, 1903.
TSUZUKI, M., Ueber die Schnellimmunisierungsmethode nach Fornet und Müller. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, 1909.
URBAN, Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. Wien. med. Wochenschr., 1897, Nr. 32—35.
v. DE VELDE, H., Influence de la chaleur, des sels des métaux lourds et d'autres antiseptiques sur les cultures de bac. typhique employées dans la sérodiagnose de la fièvre typhoide. Bull. de l'acad. royale de méd. de Belgique, 1897, Nr. 3, p. 278.
VERNEY, L., Ueber die Wirkung aufeinanderfolgender Immunisierungen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
VOLK, R., & DE WAELE, H., Ueber Hemmungserscheinungen bei frischen Immunseris. Wien. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 49.
WALKER, E. W. A., Immunisation against immune serum. Journ. of path. a. bact., Vol. 8, Nr. 1, 1902.
WASSERMANN, A., Ueber eine neue Art von Diphtherieserum. Deutsche med. Wochenschr., 1902.
— Ueber Agglutinine und Präzipitine. Zeitschr. f. Hyg., Bd .43, 284, 1903.
— Exper. Beitr. zur Frage der aktiven Immunisierung. Koch-Festschr., 1903.
WEIL, E., Ueber den Einfluß der Temperatur auf die spezifische und nichtspezifische Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36 u. 37, 1904; cf. auch Prager med. Wochenschr., 1904.
WIDAL, F., Sérodiagn. d. l. fièvre typhoide. Sem. médic., 1896, p. 259.
WIDAL, F., & SICARD, A., Réaction agglutinante du sang et du sérum desséchés des typhiques et de la sérosité des vésicatoires. Presse médic., 1896, p. 301; cf. auch Compt. rend. soc. Biol., 1897 und Ann. Pasteur, 1897, p. 350.
WLADIMIROFF, A., Die Malleusdiagnose mit Hilfe der neueren Immunitätsreaktionen. Kraus-Levaditis Handb. der Immunitätsf., 1. Ergänzungsband, Jena 1911.
WOLFF, B., Beiträge zur Agglutinationstechnik. Inaug.-Diss. Berlin, 1908.
WRIGHT, A. E., Note on the technic of serum diagnosis of acute specif. fever. Brit. med. journ., 1897, Vol. 1, p. 139; cf. auch ebenda, 1898.
— Studien über Immunisierung. Jena 1909.
WRIGHT, A. E., & DOUGLAS, R., On the action exerted upon the tubercle bacillus by human blood fluids etc. Proc. of the Royal soc., Vol. 74, 1904.
WRIGHT, A. E., & SEMPLE, On the employment of dead bact. for the diagnos. of Malta fever. Brit. med. journ., 1897.
ZUPNIK, L., Erfahrungen über die Gruber-Widalsche Reaktion. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 22.
— Ueber die differentialdiagnostische Bedeutung des Agglutinationstiters für Typhus und Paratyphus. Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 1749; cf. auch Zeitschr. f. Hyg., Bd. 49, 1905.
ZUPNIK, L., & POSNER, Typhus und Paratyphus. Prager med. Wochenschr., 1903, S. 205.

A. Anhang: Experimentelle Diagnostik mittels Hämagglutininen.

Gegenüber der bedeutsamen Rolle, welche die Agglutination der Bakterien in der Serodiagnostik spielt, tritt die Agglutination der roten Blutkörperchen in praktischer Hinsicht wesentlich zurück. Indes ist schon durch BORDET bekannt, daß ebenso wie bei der Vorbehandlung mit Bakterien auch bei der Vorbehandlung mit fremdartigen roten Blutkörperchen immunisatorisch Agglutinine erzeugt werden. Ebenso wissen wir bereits seit den Untersuchungen von CREITE, LANDOIS, BORDET, MALKOFF, daß auch die meisten Normalsera hämagglutinierende Wirkungen ausüben können.

Der Nachweis der Hämagglutination kann meist makroskopisch geführt werden. Die agglutinierten Blutkörperchen erscheinen besonders beim Schräghalten des Reagenzglases als feine rote Körnchen im Gegensatz zu der Homogenität des normalen Blutes. Als weiteres Hilfsmittel kann die Beob-

achtung der Senkungsgeschwindigkeit der aufgeschüttelten Blutaufschwemmungen dienen, die bei agglutiniertem Blut natürlich eine größere ist. Endlich kann man sich von der erfolgten Agglutination mittels Filtration durch Papierfilter überzeugen, wobei die agglutinierten Blutkörperchen im Gegensatz zu den normalen zurückgehalten werden, das Filtrat daher mehr oder weniger farblos ist. Ueber die mikroskopische Beobachtung der Hämagglutination vergleiche v. Baumgarten.

Bezüglich der Ausführung der Agglutinationsprobe kommen keine besonderen Vorschriften in Betracht. Man verwendet in der Regel ebenso wie bei hämolytischen Versuchen serumfrei gewaschene Blutaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung (5—10-proz.) und digeriert dieselben mit absteigenden Mengen des agglutinierenden Serums im gleichen Volumen. Wirken die Sera durch gleichzeitigen Gehalt an Ambozeptor und Komplement hämolytisch, so wird man die Komplementwirkung durch $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 55° auszuschalten haben. Zu beachten ist jedoch dabei, daß normale Agglutinine thermischen Einflüssen gegenüber empfindlicher sind als Immunagglutinine (cf. Landsteiner & Reich, Lüdke).

Im allgemeinen können Hämagglutinationsversuche bei Zimmertemperatur ausgeführt werden, höhere Wärmegrade sind unter Umständen von Nachteil, da nach Landsteiner & Reich die Agglutinine bei niedriger Temperatur besser gebunden werden als bei höherer. Unter Umständen ist sogar die Ausführung der Hämagglutinationsprobe bei 0° zweckmäßig. So kann man Autoagglutinine (Asoli, Klein, Landsteiner) leicht nachweisen, wenn man Serum und Blutzellen sofort nach der Gewinnung in der Wärme trennt und in der Kälte wieder aufeinander wirken läßt*).

Die Hämagglutination durch Antiserumwirkung kann verstärkt, resp. erst wahrnehmbar gemacht werden durch eine Reihe von Verfahren. Wir zählen dieselben im folgenden kurz auf, ohne auf die Frage einzugehen, ob die dabei mit den Blutkörperchen reagierenden Antikörper mit den Agglutininen identisch sind oder nicht.

I. Agglutination durch Kettenbindung (Moreschi).

Hierbei wird Agglutination bewirkt durch das Zusammenwirken eines für die Blutart spezifischen Antiserums mit einem Antiserum, welches für die das erstere liefernde Tierart spezifisch ist. Kontrolle: Das die Kette abschließende Antiserum darf nicht an und für sich agglutinieren.

II. Agglutination durch Kettenbindung unter Mitwirkung von Komplement (Moreschi).

Wird Blut, das durch Vermittelung von Ambozeptoren mit Pferdekomplement geladen ist, mit einem für Pferdeserum spezifischen Antiserum digeriert, so tritt Agglutination ein.

III. Konglutination (Bordet & Gay).

Agglutination wird bedingt durch Digerieren der mit Ambozeptor und Komplement beladenen Blutzellen mit sog. Konglutininen, welche sich in inaktivierten normalen Seris (cf. Streng) und besonders im normalen Rinderserum vorfinden. Da die Blutkörperchen natürlich nicht gelöst sein dürfen, ist man in der Auswahl des Komplements beschränkt und in der Regel auf Pferdeserum angewiesen. Nach neueren Untersuchungen von Gengou soll jedoch die eine Komponente des Komplements, das Mittelstück, zur Auslösung der Konglutination hinreichen, so daß die Verwendbarkeit der Sera als Komplement resp. als Mittelstück vergrößert ist.

IV. Agglutinationsvermittlung durch Kreuzspinnengift (v. Szily).

Durch Zusammenwirken von inaktivem spezifischen Immunserum und Kreuzspinnengift (Arachnolysin) tritt Agglutination ein. Da das Arachnolysin auf gewisse Blutarten auch hämolytisch wirkt, kommen zu diesem Zweck nur die der lytischen Wirkung gegenüber resistenten Blutarten (Meerschweinchen, Pferd, Hammel, Hund), in Betracht.

*) Nach Girard-Mangin & Henri kann man auch im salzfreien Medium (Rohrzuckerlösung) Agglutination der Blutkörperchen durch ihr eigenes Serum beobachten. Jedoch ist beim Arbeiten in Rohrzuckerlösung auf das Eintreten von Spontanagglutination (cf. hierzu Bang, Guggenheimer) zu achten.

Außer den genannten Verfahren wäre noch der neuerdings von BORDET & GENGOU beschriebene und als Koagglutination bezeichnete Vorgang zu nennen, bei dem es sich aber nicht um das Zusammenwirken von Blutkörperchen und einem korrespondierendem Antiserum, sondern vielmehr um das Niederreißen von roten Blutkörperchen durch die Reaktion von präzipitabler Substanz mit dem entsprechenden Antiserum handelt. Methodisch ist für die Koagglutination zu beachten, daß ein Antiserumüberschuß hinderlich sein kann, und daß Antigen und Antiserum vor dem Blutzusatz nicht in Kontakt sein dürfen. Zur Erzeugung des Phänomens sind Meerschweinchenblutkörperchen am besten geeignet.

—

Theoretisch sind natürlich die Grundlagen für die Anwendung der Hämagglutination zum Antigen- wie zum Antikörpernachweis gegeben. In praktischer Hinsicht spielt jedoch, wie schon gesagt, die Hämagglutination nur eine geringe Rolle in der Serodiagnostik. Für die Blutdifferenzierung im allgemeinen kommt sie kaum in Betracht, da es sich in den Fällen, in denen die Unterscheidung von Blutarten gefordert wird, in der Regel nicht um intaktes Blut handelt und überdies die Verwendung hämolytischer Sera den Vorzug verdient.

Was den Antikörpernachweis*) anlangt, so haben frühere Angaben der Autoren (GRÜNBAUM, SHATTOCK, LO MONACO & PANICHI, GRIXONI u. a.), welche in dem Auftreten von Isoagglutininen (und Isolysinen) eine pathognomonische oder diagnostische Bedeutung bei gewissen Krankheiten erblicken wollten, sich nicht in dieser Form bestätigt. Isoagglutinine haben sich vielmehr fast immer im menschlichen Blutserum vorgefunden, nur wirken sie nicht auf die Blutkörperchen aller Individuen (cf. hierzu: LANDSTEINER, ASCOLI, BIFFI, EISENBERG, DECASTELLO & STURLI, HEKTOEN, KLEIN, LANGER, HALBAN, SCHENK und viele andere, zusammenfassende Darstellungen von LANDSTEINER und RAUBITSCHEK).

Hingegen ist von MARX & EHRNROOTH eine Methode zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut angegeben worden, welche in dem Nachweis von Heteroagglutininen besteht. Das Verfahren, das die Autoren übrigens nur als Vor- und Hilfsprobe angesehen wissen wollen, beruht auf der Erfahrung, daß Isoagglutinine im menschlichen Blutserum nur selten und von geringgradiger, nur auf die Blutkörperchen einer geringen Zahl von Individuen beschränkter Wirkung vorhanden sind und sich im angetrockneten Blut nur kurze Zeit halten, während Heteroagglutinine für die verschiedensten Blutarten stets leicht nachgewiesen werden können und selbst in 30 Jahre alten Blutproben noch auffindbar waren. Das Verfahren wird derart ausgeführt, daß ein Tropfen des aus dem zu untersuchenden Blutfleck hergestellten Extraktes mit einem Tropfen Menschenblut auf dem Objektträger gemischt wird. Bei mikroskopischer Untersuchung spricht Agglutination für Tierblut, ihr Fehlen für Menschenblut. MARTIN und BLANK verhalten sich gegenüber diesem Verfahren wegen der großen Schwankungen des Isoagglutiningehaltes auch im menschlichen Blutserum ablehnend.

Ein weiteres, gerade auf dem Nachweis von Isoagglutininen basierendes Verfahren ist von LANDSTEINER & RICHTER zur individuellen Blutdifferenzierung angegeben worden. Die Grundlage bildet die Ueberlegung, daß das menschliche Blutserum zwar sehr häufig Isoagglutinine, aber niemals Autoagglutinine enthält. Man beobachtet also, ob in der Mischung des zu untersuchenden Blutextraktes mit den Blutkörperchen verschiedener menschlichen Individuen Agglutination auftritt oder nicht. Schon wegen der geringen Haltbarkeit der Isoagglutinine wird man dem negativen Ausfall Beweiskraft absprechen müssen, aber immerhin bei positivem Ausfall den Schluß ziehen können, daß das untersuchte Blut nicht von demjenigen Individuum stammt, dessen Blutkörperchen benutzt wurden (cf. hierzu die Einwendungen von MARTIN, vgl. jedoch VERDIER). Auch über verstärkte Autoagglutination wurde berichtet, so bei Leberkrankheiten (KLEIN, BUB, EISENBERG, WIDAL, ABRAMI, BRULÉ, LANDSTEINER), bei Malaria (BIFFI), bei Pneumonie (RUBINO), bei Spirillen- und Trypanosomeninfektionen (NEUFELD & v. PROWAZEK, FISCHER, YORKE).

*) Neuerdings hat F. BAUER, der einen Parallelismus zwischen Agglutinationsreaktion für Pferdeblut und Serumkrankheit beschreibt, vorgeschlagen, die Hämagglutininreaktion zur Diagnose von Serumexanthemen zu verwerten.

Die Hämagglutination ist nun auch zu einem tiefergehenden Eindringen in individuelle Differenzen der Beschaffenheit der Blutzellen herangezogen worden. Daß es prinzipiell möglich ist, mit Hilfe serodiagnostischer Reaktion individuelle Differenzen in der Blutbeschaffenheit festzustellen, ist seit den grundlegenden Untersuchungen Ehrlichs & Morgenroths über Isolysine bekannt. Prinzipiell gleiche Verhältnisse haben v. Dungern & Hirschfeld bei der immunisatorischen Erzeugung von Isoagglutininen auftreten sehen. Diese Agglutinine wirken nicht auf das Blut des Antikörper liefernden Tieres, dagegen auf dasjenige, welches zur Vorbehandlung benutzt wurde, und auch auf die Blutkörperchen einiger anderen Individuen. v. Dungern & Hirschfeld haben das Studium der sich daraus ergebenden „gruppenspezifischen Strukturen“ des Blutes auf breiter Basis ausgedehnt und dabei besonders die individuellen Differenzen beim Menschen näher analysiert. Hier hatte bereits Landsteiner festgestellt, daß man mittels der Isoagglutinine mehrere Strukturen im Menschenblut feststellen kann, die sich nur bei einem Teil der Individuen finden. Die Methode beruht darauf, daß das Serum eines Individuums A die Blutkörperchen von anderen Individuen agglutiniert, ohne die eigenen zu treffen. Umgekehrt können andere Individuen B Agglutinine enthalten, welche die Blutkörperchen des Individuums A agglutinieren; es gibt schließlich auch Sera, welche die Blutkörperchen A und B agglutinieren. Von Dungern & Hirschfeld haben durch umfangreiche Untersuchungen die Kenntnis dieser Verhältnisse sehr eingehend erweitert und auch die Agglutination von Menschenblut durch tierische Sera zum gleichen Zwecke herangezogen, wobei erst die Absorption mit einem bestimmten Menschenblut erforderlich ist, um das auf das Blut aller Individuen wirkende Agglutinin zu entfernen (bezügl. gruppenspezifischer Strukturen des tierischen Blutes vgl. auch Brockmann). Von Dungern & Hirschfeld haben derart ein großes Tatsachenmaterial kennen gelehrt, welches von hohem biologischen Interesse ist, die Möglichkeit einer individuellen Blutdiagnostik erweitert und die Vererbung der nachweisbaren spezifischen Strukturen im Sinne der Mendelschen Regel demonstriert. („Die Tatsache, daß die nachweisbaren Bestandteile der Blutkörper niemals rezessiv sind und daher bei den Kindern nie erscheinen, wenn nicht eine der Eltern sie enthält, ist forensisch zu verwerten.“) Es kann jedoch an dieser Stelle nicht näher auf die interessanten Details eingegangen werden, cf. hierzu die Originalarbeiten von v. Dungern & Hirschfeld (cf. auch Moss, Halpern).

Literatur zu A (Anhang).

Ascoli, M., Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Blutsera. Münch. med. Wochenschr., **1901**, S. 1239.

Bang, J., Physikochemische Verhältnisse der roten Blutkörperchen. Bioch. Zeitschr., Bd. 16, 255, **1909**.

Bauer, F., Ueber Hämagglutininreaktion bei Serumkrankheit. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 2.

v. Baumgarten, P., Die Hämolyse im heterologen bzw. Immunserum. Arb. a. d. path. Inst. Tübingen, Bd. 5, **1905**; cf. auch Zikels osmolog. Path. u. Ther., **1905** und Bioch. Zeitschr., Bd. 11, **1908**.

Biffi, M., Sulle Emoagglutinini del sangue umano. Ann. d'igiene sperimentale, Vol. 13, **1903**.

Blank, D., Zur Frage der Agglutination der menschlichen roten Blutkörperchen. Inaug.-Diss. Zürich, **1907**.

Bordet, J., Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges etc. Ann. Inst. Pasteur, T. 12, **1898**; cf. auch T. 13, **1899**.

Bordet, J., & Gay, F. P., cf. Lit. zu A.

Bordet, J., & Gengou, O., La coagglutination des globules rouges par les mélanges des anticorps et des antigènes albumineux. Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, **1911**.

Bordet, J., & Streng, O., cf. Literatur zu A.

Brockmann, H., Ueber gruppenspezifische Strukturen des tierischen Blutes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 9, **1911**.

Bub, G., Ueber auffallende Klebrigkeit von Blutkörperchen bei einem Falle von Milz- und Leberschwellung. Inaug.-Diss. Würzburg, **1906**.

Creite, Versuche über die Wirkungen des Serumeiweißes nach Injektion in das Blut. Zeitschr. f. ration. Med., Bd. 36, **1869**.

v. Decastello, A., & Sturli, A., Ueber die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. Münch. med. Wochenschr., **1902**.

v. Dungern, E., Ueber Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen und ihre forensische Bedeutung. Münch. med. Wochenschr., **1910**.
v. Dungern, E., & Hirschfeld, Ueber eine Methode das Blut verschiedener Menschen serologisch zu unterscheiden. Münch. med. Wochenschr., **1910**.
— — Ueber gruppenspezifische Strukturen des Blutes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, **1911**, cf. auch Bd. 4 u. 6, 1910.
Ehrlich, P., & Morgenroth, J., Ueber Hämolysine. 3. Mittlg. Berl. klin. Wochenschr., **1900**.
Eisenberg, Ph., Die Isoagglutinine und Isolysine in menschlichen Seris. Wien. klin. Wochenschr., **1901**.
Fischer, Ueber ein Agglomerationsphänomen im Blute mit Recurrensspirochäten infizierter Mäuse. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
Gengou, O., cf. Literatur zu A.
Girard-Mangin & Henri, V., Etudes du phénomène d'agglutination. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 56 et 57, **1904**.
Grixoni, L'agglutinazione del sangue malarico. Gazette degli ospedali, **1901**.
Grünbaum, S., Agglutination of red corpuscles. Brit. med. journ., **1900**.
Guggenheimer, H., Studien über das Verhalten hämolytischer Komplemente im salzfreien Medium. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, **1910**.
Halban, J., Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute. Wien. klin. Wochenschr., **1900**.
Halpern, J., Exper. Studien über Antikörperbildung gegen Gewebe des eigenen Organismus. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, **1911**.
Hektoen, L., Isoagglutination of human corpuscles. Journ. of infect. diseases, Vol. 4, **1907**.
Klein, A., Beiträge zur Kenntnis der Agglutination der roten Blutkörperchen. Wien. klin. Wochenschr., **1902**, cf. auch **1903**.
Landois, L., Die Transfusion des Blutes. Leipzig **1875**.
Landsteiner, K., Hämagglutination und Hämolyse. Oppenh. Handbuch der Biochemie, Bd. 2. Jena **1910**. (Daselbst zahlreiche Literatur.)
— Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, **1900**; cf. auch Wien. klin. Wochenschr., **1901**; Münch. med. Wochenschr., **1902** und **1903**.
Landsteiner, K., & Reich, M., Ueber Unterschiede zwischen normalen und durch Immunisierung entstandenen Stoffen des Blutserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**.
Landsteiner, K., & Richter, Ueber die Verwertbarkeit individueller Blutdifferenzen für die forens. Praxis. Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1903**.
Langer, J., Ueber Isoagglutinine bei Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 24, **1903**.
Lo Monaco, D., & Panichi, L., Sul fenomeno del agglutinazione nel sangue dei malarici. Atti dell'acad. dei Lincei, **1900**.
Lüdke, H., Beiträge zur Kenntnis der Hämagglutinine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, **1906**.
Malkoff, M. G., Beiträge zur Frage der Agglutination roter Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr., **1900**.
Martin, E., Isoagglutination beim Menschen nebst einer Bemerkung zur Marx-Ehrnroothschen Blutdifferenzierungsmethode. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**.
Marx, H., & Ehrnrooth, Eine einfache Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Säugetierblut. Münch. med. Wochenschr., **1904**.
Moreschi, C., Neue Tatsachen über die Blutkörperchen-Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
— Untersuchungen über die Funktion des Pferdekomplements als Antigen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, **1911**.
Moss, W. L., Studies on Isoagglutinins and Isohemolysins. Bull. of the John Hopkins Hospital, Vol. 21, **1910**; cf. auch Fol. Ser., Vol. 5, 1910.
Neufeld, F., & v. Prowazek, S., Ueber die Immunitätserscheinungen bei der Spirochätenseptikämie der Hühner und über die Frage der Zugehörigkeit der Spirochäten zu den Protozoen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
Raubitschek, H., Die Hämagglutination. Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., **1910** (daselbst viel Literatur).
Rubino, C., Osservazioni sperimentali sulle autoemagglutini. Gaz. degli osp., Vol. 30, **1909**.

Schenk, F., Ueber die Vermehrung der Hämagglutinine im Wochenbett. Münch. med. Wochenschr., **1905**.
Shattock, S. G., Chromocyte clumping inacute pneumonia and certain other diseases. Journ. of path. and bact., Vol. 6, **1900**.
Streng, O., cf. Literatur zu A.
v. Szily, A., cf. Literatur zu A.
Verdier, L., Contribution à l'étude de la différentiation individuelle du sang humain. Thèse de Toulouse, **1906**.
Widal, F., Abrami, P., & Brulé, M., Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. Compt. rend. soc. Biol., T. **64**, **1908**.
Yorke, W., Autoagglutination of red bloodcells in trypanosomiasis. Proc. Royal soc., Vol. 83, **1911**.

B. Diagnostik mittels Bakterizidie (Bakteriolyse).

Während die Fähigkeit des normalen Blutserums, auf Bakterien abtötend resp. entwickelungshemmend zu wirken, seit längerer Zeit bekannt war (v. Fodor, Nuttall, Behring, Nissen u. a.) und insbesondere von Buchner eingehend studiert wurde, stellt die spezifische Diagnostik mittels Bakteriolyse die praktische Nutzanwendung der Entdeckung des Pfeifferschen Phänomens für die Serodiagnostik dar. Das nach seinem Entdecker sogenannte „Pfeiffersche Phänomen" beruht bekanntlich auf der Tatsache, daß durch die Behandlung eines Individuums mit Bakterien im Serum desselben Stoffe entstehen oder angereichert werden, welche die Fähigkeit haben, die zur Vorbehandlung benutzte Bakterienart in der Bauchhöhle des normalen Meerschweinchens sofortiger Auflösung anheimfallen zu lassen*). Später zeigte es sich, daß zum Zustandekommen dieser Bakteriolyse der lebende Tierkörper nicht ein unbedingtes Erfordernis ist, daß es vielmehr auch im Reagenzglase gelingt, Bakteriolyse hervorzurufen, wenn dem Immunserum etwas frisches Peritonealexsudat hinzugefügt wird (Metschnikoff), oder wenn ganz frisch gewonnenes Immunserum zur Verwendung gelangt, resp. zu dem älteren Immunserum frisches normales Blutserum hinzugegeben wird (Bordet). Zum Zustandekommen der Bakteriolyse sind also zwei Substanzen erforderlich, ein stabiler und besonders auch thermostabiler durch den spezifischen Immunisierungsvorgang in erheblich vermehrter Menge vorhandener Stoff, der Ambozeptor, und eine zweite labile (thermolabile), bereits im normalen Blutserum vorhandene Komponente, das Komplement. Auf den Mechanismus des Zusammenwirkens dieser beiden Faktoren kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Durch die hohe Spezifität ist das Phänomen der Bakteriolyse für die spezifische Diagnostik qualifiziert, und zwar prinzipiell sowohl zum Antigen- als auch zum Antikörpernachweis.

*) Schon vorher waren schützende Wirkungen von Immunsera beschrieben worden (Richet & Héricourt, Emmerich & Mastbaum, Metschikoff), welche als antiinfektiös, aber nicht als antitoxisch aufzufassen waren. Eine nähere Analyse brachten dann die Arbeiten über die Choleraimmunität (Brieger, Kitasato & Wassermann, Wassermann, Pfeiffer & Wassermann, Pfeiffer). Nachdem durch Pfeiffer & Wassermann die Differenzierung der Funktionen des Choleraimmunserums von den antitoxischen Serumwirkungen erwiesen war, und es sich ergeben hatte, daß Choleravibrionen in der Bauchhöhle immuner Meerschweinchen sehr viel rascher zugrunde gehen, als als bei normalen Tieren, wurde durch Pfeiffers Arbeiten im Verein mit Issaeff, Kolle & Marx der Vorgang der Bakteriolyse erkannt und insbesondere für Cholera und Typhus näher präzisiert.

Die Diagnostik mittels Bakteriolyse im engeren Sinne gehört zu den direkten Methoden des Antigen- und Antikörpernachweises; denn die stattfindende Reaktion dokumentiert sich dem Beobachter sinnfällig in einer morphologischen Veränderung der Bakterienzellen, eben ihrer Auflösung und Granulabildung. Das Entstehen lytischer Antikörper ist nicht auf Bakterienzellen beschränkt, sondern kann auch nach Einverleibung von tierischen Zellen in den fremdartigen Organismus erfolgen.

In theoretischer Hinsicht spielen dabei bekanntlich die hämolytischen Antikörper eine besondere Rolle. Bei der in diagnostischer Hinsicht relativ geringen praktischen Bedeutung der gegen tierische Zellen gerichteten Lysine werden wir uns damit begnügen, in einem Anhang kurz auf sie hinzuweisen. Die Bedeutung, welche die Hämolysine als Indikatoren für stattgehabte Immunitätsreaktionen besitzen, wird Gegenstand besonderer Besprechung in dem folgenden Abschnitt über Komplementbindung sein.

Mit dem Begriff der Bakteriolyse ist eng verwandt, wenn auch nicht absolut identisch, der Begriff der Bakterizidie, der Abtötung der Bakterien. Die Bakteriolyse ist im allgemeinen mit Bakterizidie verbunden, ohne daß allerdings die Bakterizidie unter dem morphologisch-typischen Bilde der Bakteriolyse eintreten muß. Zum Nachweis der Bakterizidie ist aber der direkte Nachweis des Bakterienzerfalls nicht erforderlich, und so kann die Diagnostik mittels bakterizider Sera auch auf indirekte Weise erfolgen, indem als Kriterium für die stattgefundene Immunitätsreaktion das Aufhören von Lebenserscheinungen der Bakterien (Fortpflanzungsvermögen, chemische Fähigkeiten) gilt. Schließlich kann sich die Bakterizidie indirekt auch im Schutzversuch dadurch dokumentieren, daß die Injektion des antikörperhaltigen Serums die Versuchstiere vor der tödlichen Wirkung der Infektion mit virulenten Bakterien schützt, ein Verfahren, das in der Tat bereits vor der Entdeckung des Pfeifferschen Phänomens zu diagnostischen Zwecken geübt wurde. Jedoch kann man bei dieser Methode von vorneherein nicht von einer Diagnostik mittels bakterizider Immunstoffe sprechen, da die Möglichkeit vorliegt, daß die Schutzwirkung durch andere Antikörper (Opsonine, Bakteriotropine) verursacht ist. Wenn wir daher im folgenden die Diagnostik mittels Bakterizidie behandeln, so werden wir im wesentlichen die Methoden des Nachweises der Bakteriolyse in vivo und in vitro, der Bakterizidie in vitro besprechen*).

I. Allgemeine methodische Grundsätze.

Für die Diagnostik mittels bakterizider Sera ist zunächst ebenso wie für die Agglutination der Salzgehalt des Mediums das erste Erfordernis. Wie wir durch die Untersuchungen von Buchner & Orthenberger wissen, bleibt die Bakterizidie im salzfreien Medium aus, eine Tatsache, die sich auf Grund der Untersuchungen von Ferrata, Braun, Liefmann, Sachs & Teruuchi durch die im salzfreien Medium eintretende Spaltung oder Inaktivierung des Komplements erklärt. Andererseits wird die Komplementwirkung auch verhindert durch hypertonische Salzlösungen (Markl, Ehrlich &

*) Die systematische Analyse der bakteriziden Sera, insbesondere auch in bezug auf ihre Konstitution und Wirkung, kann an dieser Stelle nicht erörtert werden, es sei in dieser Hinsicht auf den Aufsatz Friedbergers im 2. Bande dieses Handbuchs verwiesen.

Sachs, Nolf und viele andere), so daß also auch ein zu hoher Salzgehalt die Bakterizidie hemmen kann. Ohne auf die zahlreichen Arbeiten, welche den Einfluß der verschiedenen Salze auf die Wirkung lytischer Sera erörtern, an dieser Stelle näher einzugehen, sei dahin zusammengefaßt, daß als Verdünnungsflüssigkeiten ausschließlich salzhaltige Lösungen, also physiologische Kochsalzlösung, oder Bouillon in Betracht kommen, resp. geeignete Mischungen der letzteren Medien (cf. Hüne).

In gleicher Weise ist in Uebereinstimmung mit der Agglutination auch die Diagnostik mittels bakterizider Sera eine quantitative Methode. Die Forderung des quantitativen Arbeitens, d. h. des Verwendens absteigender oder sehr geringer Serummengen ergibt sich:

a) aus der Definition der Antikörperspezifität als Rezeptorenspezifität, wenn auch im allgemeinen die Wirkung der bakteriziden Sera als artspezifischer gilt, als diejenige der Agglutinine,

b) aus der Tatsache des Gehaltes der normalen Sera an bakteriziden Stoffen,

c) aus der Möglichkeit der Hemmung der Bakterizidie durch einen Antikörperüberschuß, ein Umstand, der sowohl aus Erfahrungen im Tierversuch (Löffler & Abel, R. Pfeiffer, Leclainche & Morel), wie auch aus solchen über die Wirkung bakterizider Sera im Reagenzglas (Neisser & Wechsberg) bekannt ist. Es handelt sich hier um das Phänomen der sogenannten Komplementablenkung, wobei trotz hinreichender Bindung der bakteriziden Immunstoffe an die Bakterien das zur Abtötung erforderliche Komplement nicht zur Wirkung gelangt. (Ueber die Erklärung vgl. die Arbeiten von Neisser & Wechsberg, Lipstein, Buxton, Levaditi, Gay u. a.). Allerdings spielen diese Hemmungserscheinungen durch Komplementablenkung wesentlich im Reagenzglasversuche eine Rolle, wobei die Komplementmenge begrenzt ist, während bei der Bakteriolyse in vivo der Tierkörper gleichsam eine unversiegbare Komplementquelle darstellt, die allerdings unter Umständen auch versagen kann*). Friedberger erklärt solche Fälle, in denen im Tierversuch ein Immunserumüberschuß die schützende Wirkung vereitelt, im Sinne einer durch rapide Bakteriolyse bedingten Endotoxinvergiftung.

Die weitere Methodik glauben wir für die einzelnen Formen des Nachweises der Bakterizidie gesondert besprechen zu sollen. Uebereinstimmend ist für Sterilität Sorge zu tragen.

II. Spezielle Methodik für den Nachweis der Bakteriolyse in vivo.

(Pfeifferscher Versuch.)

Was die zur Ausführung der Bakteriolyse im Tierkörper erforderlichen Materialien anlangt, so dienen als Antikörper einerseits immunisatorisch gewonnene Antisera, andererseits Sera von Individuen, bei denen das Bestehen eines fraglichen Infektionsprozesses nachgewiesen werden soll. Uebereinstimmend ist, gleichgültig, ob es sich um den Antigen- oder Antikörpernachweis handelt, das Vorhandensein einer Reinkultur der betreffenden Bakterien erforderlich und ebenso eine Komplementquelle, als welche hier eben der lebende

*) Ueber die zahlreichen Einflüsse, welche eine antikomplementäre und antilytische Wirkung bedingen können, vgl. die Kapitel „Bakterizide Sera“ und „Hämolysine und Cytotoxine“ im 2. Bande des Handbuchs.

tierische Organismus fungiert. Die beiden letzteren Komponenten (Bakterien und Tierkörper) bedürfen einer besonderen Erörterung.

a) Tierart und Applikationsstelle.

Als klassisches Versuchstier für den PFEIFFERschen Versuch gilt seit den grundlegenden Untersuchungen R. PFEIFFERS und seiner Mitarbeiter das Meerschweinchen. Auch Kaninchen und Ratten eignen sich nach METSCHNIKOFF für die Demonstration der Bakteriolyse. Bei der Wahl des Versuchstieres ist unter Umständen auch dem Umstand Beachtung zu schenken, daß der bakterizide Ambozeptor nicht ohne weiteres in jedem beliebigen Organismus die zu seiner Wirkung notwendigen Komplemente vorfinden muß. Wenn man auch hierbei von der Vielheit der Komplemente und Ambozeptoren in einem und demselben Serum absieht, so ergibt sich doch aus der Tatsache, daß die von verschiedenen Tierarten herrührenden Komplemente einerseits, die von verschiedenen Tierspecies stammenden, gegen ein und dieselbe Bakterienart gerichteten Ambozeptoren andererseits mehr oder weniger differenziert sind, die Mahnung, sich vor einer allgemeinen Schematisierung zu hüten. Als Beispiel sei auf die Beobachtungen WECHSBERGS verwiesen, nach denen ein für Metschnikoffvibrionen spezifisches Immunserum von Kaninchen zwar Meerschweinchen, aber nicht Tauben gegen die Infektion schützt, weil eben bei der Taube das zur Aktivierung geeignete Komplement fehlt. Das Meerschweinchen erscheint auch durch seinen Komplementreichtum für bakterizide Versuche von vorneherein geeignet.

Als Applikationsstelle dient die Bauchhöhle. Nach BAIL kann man auch die Pleurahöhle benutzen. Die Beobachtung der Bakteriolyse an anderen Körperstellen (im strömenden Blut, Subkutangewebe etc.) hat lediglich wissenschaftliches Interesse und kommt für diagnostische Zwecke nicht in Betracht.

Es erübrigt sich schließlich, darauf hinzuweisen, daß zu diagnostischen Versuchen mittels Bakteriolyse selbstverständlich unbenutzte Tiere zu verwenden sind. Von besonderer Bedeutung ist diese Forderung auch durch die unspezifische Resistenzerhöhung, welche, durch KLEIN, FRÄNKEL, SOBERNHEIM, besonders PFEIFFER & ISSAEFF bekannt, schon bei peritonealer Injektion indifferenter Flüssigkeiten (physiol. Kochsalzlösung, Bouillon etc.) auftritt und lediglich eine Funktion peritonitischer Reizung darstellt.

Wie bei allen vergleichenden biologischen Untersuchungen ist auch Gewicht und Alter der Tierindividuen zu berücksichtigen. Für die Choleradiagnostik werden Meerschweinchen von 200—250 g Gewicht gewählt (cf. PFEIFFER, amtliche Vorschriften für das Deutsche Reich). Für die Diagnostik mit anderen Bakterienarten empfehlen sich nach MARX unter Umständen schwerere Tiere, weil die Bakteriolyse nicht so rasch verläuft wie bei Choleravibrionen, damit aber der Interferenz von Wirkungen der giftigen Leibessubstanzen ein größerer Spielraum gegeben ist, und kleinere Tiere in dieser Hinsicht empfindlicher sind.

b) Die Bakterien.

Die für den PFEIFFERschen Versuch zu verwendenden Bakterien müssen in Reinkultur vorhanden sein. In der Regel benutzte man 18-stündige Agarkulturen. Nicht alle Bakterienarten lassen Bakte-

riolyse erkennen. In der praktischen Serodiagnostik handelt es sich vorzugsweise um Choleravibrionen und Typhusbacillen. Ein wesentlich zu berücksichtigender Faktor ist dabei die Virulenz der Kulturen. Die Bakterien müssen tierpathogen sein, weil als Kriterium des positiven Ergebnisses außer dem morphologischen Bakterienzerfall auch der Tod der Versuchstiere gilt. Ferner ist aber eine bestimmte Virulenz der Bakterien deshalb zu fordern, weil auch in der Bauchhöhle des normalen Meerschweinchens mit oder ohne Zusatz von Normalserum Bakteriolyse stattfinden kann (cf. Pfeiffer & Wassermann u. a.) und der Grad dieser Bakteriolyse mit dem Steigen der Virulenz abnimmt. Es handelt sich hierbei um Verhältnisse, die in ähnlicher Weise auch für die Bakteriolyse unter dem Einflusse des Immunserums gelten, und es ergibt sich im allgemeinen, daß die Bakterienmenge, welche noch der Bakteriolyse anheimfällt, um so größer ist, je geringere Virulenz die Kultur besitzt (cf. hierzu die Untersuchungen von Haffkine, van de Velde, Pfeiffer & Kolle, Bordet u. a.)*).

Nun kann aber die Bakterienmenge nicht beliebig gesteigert werden, weil bei einem gewissen Ueberschuß das Versuchstier trotz Bakteriolyse und trotz Aufhebung der Vermehrungsfähigkeit der Vergiftung durch die Leibessubstanzen (Endotoxine) der Bakterien erliegt. Dieser Endotoxintod kann auch durch die größten Serummengen nicht aufgehalten werden, so daß sich auch aus diesem Grunde eine bestimmte Virulenz der Bakterien für den Pfeifferschen Versuch als notwendig erweist. So darf die zu injizierende Dosis bei Choleravibrionen 2,5—5 mg nicht übersteigen. Für die Diagnostik mittels Bakteriolyse soll daher die Cholerakultur nach Pfeiffer (cf. auch Marx) eine Virulenz von $^1/_5$—$^1/_{10}$ mg ($=^1/_{10}$ bis $^1/_{20}$ Oese) besitzen. Dabei wird die Virulenz zahlenmäßig ausgedrückt durch diejenige kleinste Bakterienmenge, welche Meerschweinchen von 200—250 g Gewicht innerhalb 24 Stunden bei peritonealer Injektion tötet.

Die Virulenz der Kultur wird bestimmt durch peritoneale Injektion absteigender Mengen, wobei die Normalöse (= 2 mg) als Maßstab dient. Zur Injektion wird eine Oese der Kultur in 1 ccm Bouillon verrieben. Bei Injektionen von Bruchteilen einer Oese wird die Bouillonmenge derart vermehrt, daß 1 ccm der Aufschwemmung die gewünschte Bakterienmenge enthält.

Zum Pfeifferschen Versuch wird vorteilhaft ein Multiplum der tödlichen Dosis benutzt (in der Regel das 5—10-fache); jedoch kann man sich, wie dies auch nach Pfeiffer die neueren amtlichen Vorschriften für die Choleradiagnose tun, mit einer geringeren Virulenz begnügen und den Versuch als beweiskräftig ansehen, wenn man mit einer Oese arbeitet und das Kontrolltier, welches die gleiche Bakterienmenge ohne Serum enthält, innerhalb 24 Stunden zugrunde geht. Frisch gezüchtete Cholerastämme besitzen in der Regel die erforderliche Virulenz, wenn auch hier (cf. Kolle) Schwankungen vorkommen. Für Typhusbacillen gelten ungefähr dieselben Virulenzgrade, während die Virulenz bei anderen Bakterienarten (Paratyphus etc.) höhere Grade erreicht.

Besitzen die zu verwendenden Bakterienstämme keine hinreichende Virulenz, wie das z. B. bei älteren Laboratoriumskulturen

*) Auf die Theorie der Virulenz und ihre Beziehungen zum Rezeptorenapparat der Bakterien soll hier nicht näher eingegangen werden.

oder aus dem Wasser gezüchteten Choleravibrionen häufig der Fall ist, so muß, wenn die Diagnose dennoch durch den PFEIFFERschen Versuch vorgenommen werden soll, die Virulenz durch Tierpassagen gesteigert werden, oder es muß auf dem Umwege der aktiven Immunisierung versucht werden, ein Serum zu gewinnen, das seinerseits gegen einen virulenten Stamm im PFEIFFERschen Versuch geprüft wird (cf. hierzu an späterer Stelle).

c) Die Ausführung der Methode.

Die Bakteriolyse in der Peritonealhöhle tritt nicht nur dann ein, wenn Bakterien und Immunserum gleichzeitig normalen Tieren eingespritzt werden, sondern auch bei der Injektion von Bakterien in die Bauchhöhle von aktiv immunisierten Tieren, sowie auch dann, wenn normalen Tieren das Immunserum getrennt von den Bakterien injiziert wird (passive Immunisierung). Zu praktisch diagnostischen Zwecken gelangte jedoch in der Regel die gleichzeitige Injektion von Bakterien und Immunserum zur Anwendung*).

Ueber die Technik der peritonealen Injektion können wir uns an dieser Stelle kurz fassen und begnügen uns damit, auf die Kapitel über aktive Immunisierung und Antikörperdarstellung im zweiten Bande des Handbuchs zu verweisen. Die übliche Methodik der peritonealen Injektion besteht darin, daß das Versuchstier von einem Gehilfen, zweckmäßig mit nach oben oder nach oben und vorn gerichteter Bauchwand, gehalten wird und mit stumpfer Kanüle (meist KOCHscher Spritze) der Einstich erfolgt.

Zur Vermeidung einer Assistenz, die man auch durch Aufspannen der Tiere entbehren kann, sind verschiedene Handgriffe angegeben worden, so von KLEBS Einwickeln der Tiere mit einer Binde, so daß nur der zur Injektion dienende Teil der Bauchwand frei bleibt, von FRIEDBERGER Fixation des Tieres in der linken oberen Tasche des Laboratoriummantels, von BÖHME Fixation des Kopfes zwischen Brust und linkem Unterarm, wobei das Tier über die Handwurzel ausgespannt wird, von VOGES Fixierung des Vorderkörpers der Tiere in Blechdosen und andere mehr.

Zur Injektion werden gewöhnlich an der Applikationsstelle die Haare entfernt. Die Haut wird mit Rücksicht auf die spätere Entnahme von Peritonealexsudat mittels Glaskapillaren durch einen Scherenschlag getrennt und wird zur Injektion verschoben, so daß sie nach Herausnahme der Kanüle die Stichöffnung bedeckt.

Will man ohne vorherige Trennung der Haut direkt peritoneal injizieren, so sticht man in eine emporgehobene Falte der Peritonealwand ein, oder man durchsticht, wie dies SOBERNHEIM empfiehlt, die emporgehobene Falte ganz und zieht dann die Kanüle langsam zurück, bis die Spritze in der Peritonealhöhle ist. (Ueber besondere Modifikationen der Kanülen vgl. STEPHENSON & BRUCE, FRIEDBERGER u. a.)

Bei der Ausführung des PFEIFFERschen Versuchs gelten in bezug auf quantitatives Arbeiten die gleichen Vorschriften wie für die

*) Die getrennte Injektion kommt in Betracht, wenn es sich darum handelt, Schutz- oder Heilwirkung des Serums zu ermitteln. Man kann im ersteren Falle, wie zuerst PFEIFFER & ISSAEFF gezeigt haben, das Serum subkutan oder intravenös vor den Bakterien injizieren (cf. hierzu auch BAIL und FRIEDBERGER), im letzteren Falle (cf. PFEIFFER) der vorangehenden Infektion die Einverleibung des Serums nachfolgen lassen. Natürlich sind unter diesen Umständen größere Serumdosen zur Erzielung des Effektes erforderlich, als bei gleichzeitiger Infektion.

Agglutination, insofern als Reihen mit absteigenden Serummengen angelegt werden. Als Verdünnungsflüssigkeit wird Nährbouillon (nicht physiologische Kochsalzlösung) benutzt. Es werden demnach Verdünnungen des Immunserums bereitet, deren Abstufungen sich nach dem zu erreichenden Zweck richten müssen. In der Regel wird man mit größeren Intervallen (etwa $^1/_{10}$, $^1/_{100}$, $^1/_{1000}$ etc.) beginnen und den genaueren Wert dann durch Abstufungen zwischen der noch wirksamen und der nicht mehr wirksamen Serummenge bestimmen. In je 1 ccm der Serumbouillonverdünnung wird eine Oese der 18- bis 24-stündigen Agarkultur verrieben. Die Gemische werden dann mittels Kochscher Spritze peritoneal injiziert. Die minimale Serummenge, welche die Bakteriolyse von einer Oese bei einer Virulenz von $^1/_5$—$^1/_{10}$ mg bewirkt und das Tier vor dem tödlichen Ausgang schützt, wird als Immunitätseinheit (IE.) bezeichnet.

Arbeitet man mit Stempelspritzen, so kann man um eine möglichst quantitative Injektion der Flüssigkeit zu erzielen, vor der Aspiration der Mischung etwas Luft ansaugen, die dann den vollkommenen Austritt der Flüssigkeit bewirkt (Friedberger).

Die Beobachtung der Bakteriolyse erfolgt durch mikroskopische Untersuchung der Bauchhöhlenflüssigkeit. Zur Entnahme derselben dienen die von Issaeff angegebenen Glaskapillaren, wobei man ebenso wie bei peritonealer Injektion nach Trennung der Haut die Peritonealwand durchstößt, so daß das Peritonealexsudat durch Kapillarität und den intraabdominellen Druck in der Pipette aufsteigt*). Die Untersuchung des entnommenen Exsudats geschieht im hängenden Tropfen bei starker Vergrößerung. Bei der Untersuchung von Zeit zu Zeit entnommener Proben bemerkt man (cf. Pfeiffer, Wassermann) zunächst einen Stillstand der Bewegung, sodann quellen die Bakterien auf, um schließlich in kleinere stark lichtbrechende kokkenähnliche Kugelformen überzugehen, die „Pfeifferschen Granula“. Dieselben haben oft noch Eigenbeweglichkeit und sind zunächst mit Anilinfarben färbbar. Allmählich werden sie kleiner und lösen sich gänzlich auf, so daß sie in der Exsudatflüssigkeit nicht mehr differenziert werden können. Der geschilderte Prozeß beginnt bei positiver Bakteriolyse sofort nach der Injektion des Gemisches und kann nach 20 Minuten bereits beendet sein. Die amtlichen Vorschriften für die Diagnostik verlangen, daß nach 20 Minuten, spätestens nach einer Stunde typische Granulabildung resp. Auflösung von Choleravibrionen erfolgt ist, bei anderen Bakterien (cf. z. B. Typhus und Coli [Pfeiffer & Kolle], Pest [Kolle & Martini, Markl, Kolle, Otto & Hetsch], Pyocyaneus [Wassermann]) verläuft die Bakteriolyse langsamer, so daß z. B. für Typhus die Beobachtungsfrist auf 2 Stunden ausgedehnt wird)**).

Man kann den Fortgang der Bakteriolyse auch im gefärbten Präparat verfolgen. Besondere Untersuchungen hierüber rühren von Radziewski her, der die Veränderungen von Choleravibrionen und anderen Bakterien in der Bauchhöhle eingehend beschreibt. Danach eignen sich Methylenblau, Ziehlsches Karbolfuchsin oder Anilinwassergentianaviolett zur Färbung, jedoch schwindet

*) Nach Ascher kann man auch ohne Kapillaren aus der Einstichöffnung einen Tropfen des Peritonealexsudates durch seitlichen Druck herausdrücken.

**) Von der Beendigung der Bakteriolyse kann man sich auch durch Prüfung des Bauchhöhlenexsudates auf Sterilität überzeugen, indem man das entnommene Exsudat zu Agarplatten verarbeitet, wie dies der Endphase bei dem später zu erörternden bakteriziden Reagenzglasversuch entspricht.

schon im Beginn der Bakteriolyse die Färbbarkeit mit Methylenblau, während die anderen beiden Farbstoffe noch eine Tinktion ermöglichen. Die Granula sind färberisch nur zum Teil demonstrierbar, so daß im allgemeinen die Beobachtung des ungefärbten Präparats im hängenden Tropfen bevorzugt wird.

In den Kontrollversuchen, in denen die Bacillen allein oder im Verein mit normalem Serum injiziert wurden, müssen noch zu der Zeit, zu welcher bei positiver Bakteriolyse typische Granulabildung eingetreten ist oder die Bacillen verschwunden sind, reichliche in der Form erhaltene und bewegliche Bacillen vorhanden sein, daneben kann aber eine geringgradige Granulabildung bestehen, welche durch die normalen bakteriolytischen Funktionen bedingt ist. Im Hauptversuch bleiben die Tiere am nächsten Tage am Leben*), während die Kontrolltiere innerhalb 24 Stunden zugrunde gehen.

Bei sachgemäßer Ausführung des PFEIFFERschen Versuchs interferiert die Phagocytose nicht oder nur in sehr geringem Grade. Es ist aber dabei allerdings Voraussetzung, daß die Bakteriolyse innerhalb der vorgeschriebenen Zeit (bei Cholera in einer Stunde, bei Typhus in 2 Stunden) abgelaufen ist. Nimmt der Vorgang der Bakteriolyse längere Zeit in Anspruch, so ist naturgemäß den sich allmählich in der Bauchhöhle ansammelnden Leukocyten Gelegenheit zur Ausübung der Phagocytose gegeben. Es können daher bei der langsamer verlaufenden Lyse von Typhus- und Paratyphusbacillen Phagocytoseerscheinungen häufiger zur Beobachtung gelangen, als bei der typischen Lyse von Choleravibrionen. Dagegen kann die Bakteriolyse mehr oder weniger durch die Phagocytose ersetzt werden, wenn bereits vor der Injektion eine starke Leukocytose in der Bauchhöhle besteht, wie das im sogenannten METSCHNIKOFFschen Versuch durch eine vorher stattfindende Einverleibung von Aleuronat oder Bouillon geschieht. Allerdings kann auch unter diesen Verhältnissen die Bakteriolyse nach den Untersuchungen von PFEIFFER, ABEL, ASCHER u. a. vorwiegend extracellulär verlaufen. Immerhin ist auch aus diesem Grunde für die Diagnostik mittels Bakteriolyse die Verwendung unbenutzter Tiere ein unbedingtes Erfordernis.

Nach ANGERER & HARTOCH kann man auch die Bakteriolyse in der Meerschweinchenbauchhöhle durch Zusatz von Antisera beschleunigen, welche gegen das den Ambozeptor darstellende Serum gerichtet sind. Es handelt sich hier um einen Vorgang, welcher der bei der Agglutination besprochenen Verstärkung und Beschleunigung der Wirkung nach MORESCHI entspricht. Auch hier gestaltet sich die Versuchsanordnung dadurch kompliziert, daß die Gemische von Bakterien und dem als Ambozeptorträger fungierenden Serum erst abzentrifugiert werden und die ambozeptorbeladenen Sedimente gemischt mit dem Antiserum (bei Verwendung von Pferdeserum als Ambozeptor: Antipferdeserum) zur Injektion gelangen. Der Einfluß des Eiweißantiserums dokumentiert sich dann durch einen rascheren Ablauf der Bakteriolyse.

Der PFEIFFERsche Versuch mit morphologischer Feststellung der Bakteriolyse ist, wie schon erwähnt, auf wenige Bakterienarten beschränkt. In anderen Fällen kann man den Tierversuch verwenden, wenn man sich mit der Feststellung der Schutzwirkungen des Serums begnügt, wie das z. B. bei der Wertbestimmung der Sera, zuweilen aber auch bei Schwierigkeiten, welchen die Diagnostik mittels Bakteriolyse begegnet (siehe an späterer Stelle), geschieht. Indessen ist dabei zu beachten, daß die Immunität, welche man als Ausdruck der Serumwirkung beobachtet, auch die Folge anderer Antikörperfunktionen als der bakteriolytischen sein kann. Methodisch wird ebenso wie beim PFEIFFERschen Versuch verfahren, indem absteigende Serummengen mit gleicher Bakteriendosis peritoneal injiziert werden.

*) Doch kann auch, besonders bei Typhus und Paratyphus, der tödliche Ausgang verspätet eintreten (Endotoxintod) (cf. KOLLE, KUTSCHER & MEINICKE, BONHOFF, BÖHME), ohne daß darum bei einwandsfreier Beobachtung der Bakteriolyse das Ergebnis seine Verwertbarkeit unbedingt verliert.

III. Spezielle Methodik für den Nachweis der Bakterizidie in vitro.

a) Bakteriolyse in vitro.

Man kann nun auch im Reagenzglas die Einwirkung bakteriolytischer Sera auf Bakterien direkt beobachten (R. PFEIFFER), indem bei solchen Arten, die überhaupt der Bakteriolyse zugänglich sind, die gleichen Formveränderungen eintreten wie in der Bauchhöhle des Meerschweinchens, nur daß der Prozeß gewöhnlich beim Granulastadium Halt macht (METSCHNIKOFF, KRAUS & CLAIRMONT, NEUFELD)*). Das Verfahren ist zuerst in Arbeiten von NUTTALL, METSCHNIKOFF und BORDET erörtert. Methodisch kommen, auch in bezug auf die Kontrollen, dieselben Gesichtspunkte wie bei der Bakteriolyse in vivo in Betracht. Für die rationelle Untersuchung von Immunserumwirkungen ist jedoch, wie dies METSCHNIKOFF und BORDET gezeigt haben, Zusatz von Komplement erforderlich. Ueber die hierbei in Betracht kommenden Gesichtspunkte wird bei dem gleich im Anschluß hieran zu besprechenden Nachweis der Bakterizidie in vitro die Rede sein. Die Beobachtung erfolgt im hängenden Tropfen. Nach BORDET mischt man auf dem Objektträger einen Tropfen Immunserum mit zwei Tropfen Kulturaufschwemmung (für Cholera eine Agarkultur in 5—7 ccm Bouillon oder Kochsalzlösung). Auf einem Deckgläschen wird nunmehr eine Oese dieser Mischung mit einer Oese des als Komplement fungierenden Normalserums gemischt. Selbstverständlich sind Kontrollen erforderlich, welche die Unwirksamkeit des Normalserums, sowie die Spezifität des Vorgangs dartun**). Die Beobachtung soll nach 2-stündigem Aufenthalt der Präparate im Brutschrank abgeschlossen sein. Zur Erleichterung der Beurteilung kann man nach METSCHNIKOFF im hängenden Tropfen mit Methylenblau färben. Auch die Färbung von Ausstrichpräparaten kann herangezogen werden. Im allgemeinen dürfte die Methode für die praktische Diagnostik nur selten in Betracht kommen, da wohl meist dem PFEIFFERschen Versuch der Vorzug gegeben wird oder der bakterizide Reagenzglasversuch an seine Stelle tritt (cf. hierzu jedoch BEZZOLA, über Bakteriolyse in vitro bei Paratyphus). Auch in Reagenzglasversuchen ist übrigens die Untersuchung des Bodensatzes auf Granulabildung als Ersatz für die Bakteriolyse in der Bauchhöhle herangezogen worden (s. RUFFER, HAENDEL u. a.).

Nicht unerwähnt sei, daß Auflösung der Bakterien auch durch chemische Agentien bedingt werden kann. Erwähnenswert erscheint an dieser Stelle die bakteriolytische Wirkung der Galle, resp. der gallensauren Salze, da sie zur Differentialdiagnose insofern herangezogen wurde, als von LEVY auf die diagnostische Verwertbarkeit der von NEUFELD festgestellten Tatsache der isolierten Wirkung von taurocholsaurem Natrium auf Pneumokokken zur Unterscheidung von Pneumo- und Streptokokken hingewiesen wurde. Von NEUFELD & HAENDEL wurden die Angaben LEVYS bestätigt. Nach diesen Autoren wirkt die Taurocholsäure noch stärker als die gallensauren Salze; avirulente Pneumokokkenstämme können der Gallenwirkung gegenüber resistent sein.

*) Ueber die feineren Vorgänge bei der Bakteriolyse in vitro vgl. KRAUS & CLAIRMONT.

**) Nach BEZZOLA kann unter Umständen, so bei Paratyphus, die Benutzung von Bauchhöhlenexsudat als Komplement für die Bakteriolyse in vitro günstiger sein als Serum.

b) Bakterizidie.

Bei der Diagnostik mittels Bakterizidie in vitro handelt es sich um einen indirekten Nachweis der stattgehabten Immunitätsreaktion, indem man von der Beobachtung einer sinnfälligen Veränderung des Zellantigens Abstand nimmt und den Nachweis der durch die Antikörperwirkung bedingten Abtötung der Zelle durch Prüfung auf Lebensäußerungen führt. Das Verfahren hat daher von vorneherein einen größeren Anwendungsbereich, da es auch bei solchen Bakterienarten herangezogen werden kann, bei denen eine direkte Veränderung der Zellen nicht nachweisbar ist. Das gebräuchlichste Verfahren zum Nachweis der Bakterienschädigung ist die Feststellung des Aufhörens der Fortpflanzungsfähigkeit. Daneben handelt es sich noch um sogenannte bioskopische Methoden, welche auf dem Sistieren des Reduktionsvermögens (oder auch der Oxydationsprozesse) bei der Abtötung der Zellen beruhen.

Der Nachweis der Bakterizidie durch das Sistieren der Vermehrungsfähigkeit erfolgt im bakteriziden Reagenzglasversuch durch das Plattenverfahren, eine Methode, die bereits bei den Untersuchungen über die bakterizide Wirkung normaler Körperflüssigkeiten von Nuttall, Buchner, Nissen inauguriert und von zahlreichen Autoren angewendet wurde. Man ging bei diesen Untersuchungen über die bakterizide Kraft des normalen Blutserums in der Regel dermaßen vor, daß in einer Reihe von Röhrchen gleiche Mengen der Flüssigkeit (meist Serum) mit gleicher Bakterienmenge digeriert wurden. Nach verschieden langer Digestionsdauer wurde dann der Inhalt der einzelnen Röhrchen zu Platten gegossen und auf diesen die Zahl der sich entwickelnden Kolonien festgestellt. Vergleicht man hiermit den Keimgehalt eines Kontrollröhrchens, das nur die gleiche Bakterienmenge enthielt, so gewinnt man aus der Abnahme der Bakterienzahl sowie aus der Schnelligkeit, mit welcher diese erfolgt, einen Maßstab für die Stärke der bakteriziden Kraft. Andererseits kann man auch (cf. Wright, Buxton) in einem Reihenversuch die maximale Bakterienmenge feststellen, welche von einer bestimmten Serumquantität gerade noch abgetötet wird.

Jedoch haben die genannten Verfahren, welche zum Teil in eine Zeit zurückreichen, zu welcher man den komplexen Charakter der bakteriziden Antikörperfunktionen noch nicht kannte, streng genommen, keine serodiagnostische Bedeutung, denn einerseits handelt es sich bei ihnen um normale Antikörperwirkungen, die für eine Differenzierung von Bakterien nicht in Betracht kommen, andererseits kann man auf diese Weise auch über bestehende oder bestandene Infektionsprozesse serodiagnostische Aufschlüsse nicht erhalten, da selbst bei einer spezifischen Vermehrung bestimmter Antikörpertypen das Komplement nicht in hinreichender Menge vorhanden ist, um die Vermehrung der Antikörper einwandsfrei nachweisen zu lassen. Dann, wie bereits Bordet für die bakteriziden Serumwirkungen gezeigt hat, findet beim Immunisierungsprozeß nur eine Steigerung der Ambozeptoren statt, während der Komplementgehalt von den normalen Verhältnissen nicht wesentlich abweicht. Zur spezifischen bakteriziden Serumwirkung sind aber beide Komponenten erforderlich. Gleichwohl kann aber die einfache Bestimmung der bakteriziden Kraft von Wert sein, wenn es darauf ankommt, Aufschluß über das Maß der bakteriziden Schutzkraft, welche Körperflüssigkeiten gegenüber Infektionserregern besitzen, zu erhalten; denn der Schutz im lebenden Organismus ist eben beschränkt auf das Maß der in ihm enthaltenen bakteriziden Stoffe, gleichgültig ob eine Aequivalenz zwischen den beiden Komponenten besteht oder nicht. So bezwecken auch die von Wright angegebenen Methoden für die Untersuchung bakterizider Serumwirkungen die Feststellung des Maßes der als Schutzkraft in Be-

tracht kommenden bakteriziden Funktion, resp. ihre Veränderungen im Laufe der aktiven Immunisierung oder Vaccination.

Wright bestimmt entweder die kleinste Serummenge, welche noch zur vollkommenen Abtötung einer bestimmten Bakteriendosis führt, oder die größte Bakterienmenge, welche durch eine gleichbleibende Serumdosis eben noch nahezu vollständig abgetötet wird. Eigentümlich ist der von Wright ausgearbeiteten Methode die Technik. Es wird mit Glaskapillaren gearbeitet, welche die Verwendung sehr kleiner Mengen ermöglichen. In den Kapillarröhrchen geschieht die Mischung der Komponenten (Bakterien und Serum), und in ihnen erfolgt auch schließlich die kulturelle Prüfung bei der Bestimmung der minimalen absteigenden Serummenge (Beurteilung nach 2—3-tägigem Aufenthalt bei 22°). Auch für die Feststellung der größten Bakterienmenge, welche von einer gegebenen Serumdosis eben noch abgetötet wird, sind von Wright besondere Kapillarröhrchen konstruiert worden, bei denen in dem kapillar ausgezogenen Teil die Herstellung der Bakterienserummischung und deren Digerieren erfolgt, während ein dem Kapillaransatz folgender erweiterter Hohlraum zur Aufnahme von Bouillon dient, die schließlich, mit dem Kapillarinhalt gemischt, auf Sterilität geprüft wird. Bezüglich der näheren Details der Methodik sei auf die Darstellung von Böhme im Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung verwiesen, sowie auf die Originalabhandlungen von Wright. Bemerkt sei, daß die Benutzung von Kapillaren auch dann angängig ist, wenn man der komplexen Konstitution der bakteriziden Stoffe Rechnung trägt, wenn sich auch bei der hierdurch bedingten Komplikation der Versuchsanordnung die Bedingungen etwas diffizil gestalten dürften.

Durch die Entdeckung der komplexen Konstitution der Serumlysine ergaben sich besondere methodische Forderungen für die Ausführung des bakteriziden Reagenzglasversuches. Insbesondere mußte dafür gesorgt werden, daß Ambozeptor und Komplement in biologisch äquivalenten Mengen vorhanden sind, da bei einfacher Titration eines Immunserums durch fortschreitende Verdünnung sehr bald eine Zone entsteht, in welcher noch reichliche Mengen Ambozeptor vorhanden sind, während Komplement fehlt. Bei der Titration des normalen Serums können beide Möglichkeiten bestehen, sowohl Komplement- als auch Ambozeptorüberschuß. Die Konsequenz dieses Umstandes ist, daß bei der Serodiagnostik mittels des bakteriziden Reagenzglasversuchs normales Serum als Komplementquelle hinzugefügt werden muß. Die sich hieraus ergebende Methodik hat besonders durch die Arbeiten von M. Neisser & Wechsberg ihren Ausbau erfahren (cf. hierzu auch frühere Versuche von Trumpp), deren Angaben wir bei der folgenden Besprechung im wesentlichen folgen (cf. die zusammenfassende Uebersicht von M. Neisser)*).

Für die Versuche werden meist kleine Reagenzgläser von 9 bis 10 cm Länge und 1,3 cm Durchmesser verwendet, die steril mit Wattepfropfen verschlossen sind. In ihnen werden gleichbleibende Bakterienmengen mit gleicher Komplementdosis und absteigenden Mengen des als Ambozeptorträger fungierenden Serums digeriert. Man hat dabei für gleichbleibendes Volumen zu sorgen. Ein weiteres Röhrchen enthält nur Bakterien und Komplement, ein letztes, das zur Bestimmung der verwendeten Bakterienzahl dient, nur Bakterien. Unter Umständen empfiehlt es sich, dieses Röhrchen doppelt anzusetzen und die Bakterienzahl einmal sofort beim Ansetzen des

*) Auf die gesetzmäßigen Beziehungen, welche zwischen Ambozeptor und Komplement bestehen, und welche insbesondere das Studium der Hämolysine eruiert hat, soll hier nicht näher eingegangen werden. Es sei in dieser Hinsicht auf den folgenden Abschnitt über „Komplementbindung“, sowie auf die beiden Kapitel „bakterizide Sera“ und „Hämolysine und Cytotoxine“ im 2. Bande dieses Handbuchs verwiesen.

Versuchs, dann nach Beendigung des Digerierens zu bestimmen (vgl. hierzu STERN & KORTE). Selbstverständlich wird man bei diagnostischen Versuchen sich auch über die bakterizide Wirkung des entsprechenden normalen Serums Kontrolle verschaffen.

Zur Bestimmung der nach Ablauf des Versuchs in den einzelnen Röhrchen vorhandenen Keime werden etwa 5—10 Tropfen (entsprechend 0,25—0,5 ccm des Inhalts der einzelnen Reagenzgläser) zu Agarplatten verarbeitet. Bei der zum Hauptversuch benutzten Komplementmenge darf sich hierbei höchstens eine geringgradige Abnahme der Keimzahl gegenüber der in dem nur das Bakterienmaterial enthaltenden Kontrollröhrchen (Aussaatmenge) ergeben.

Ob man frisch gewonnenes aktives oder durch Erhitzen inaktiviertes Immunserum verwendet, ist nicht sehr wesentlich. Im letzteren Falle sind die Bedingungen insofern einwandsfreier, als überall der gleiche Komplementgehalt vorhanden ist und einer Summation der Komplementmenge durch größere Immunserumdosen vorgebeugt wird. Bei Verwendung älterer Immunsera ist allerdings der Komplementgehalt meist spontan geschwunden. Immerhin steht dem Inaktivieren der Immunsera durch halbstündiges Erhitzen auf 55° nichts im Wege. Bei der Verwendung normaler Körperflüssigkeiten als Ambozeptorträger ist eine gewisse Vorsicht am Platze, da es thermolabile Ambozeptoren gibt, die schon durch halbstündigen Wärmeeinfluß selbst unterhalb 50° nicht unerheblich abgeschwächt werden können.

Was die Wahl des Komplementes*) anlangt, so ist einerseits zu fordern, daß das benutzte Normalserum den Ambozeptor aktiviert, andererseits aber in der zur Verwendung gelangenden Menge keine bakterizide Kraft ausübt. Der ersteren Forderung wird man in den meisten Fällen gerecht werden, wenn man das dem Ambozeptorserum homologe Normalserum als Komplementträger wählt. Zu beachten ist dabei, daß die gegen die gleiche Bakterienart gerichteten, von verschiedenen Tierarten stammenden Ambozeptoren in bezug auf ihre Komplettierbarkeit verschieden sein können. So wird nach WECHSBERG der von Tauben gewonnene Ambozeptor für Vibrio Metschnikoff nur durch Taubenserum, nicht durch Kaninchenserum komplettiert und umgekehrt. Meist ist als Komplement Meerschweinchen- oder Kaninchenserum geeignet. Aber auch noch andere Serumarten (Hammel, Pferd, Mensch, Ratte, Ziege etc.) kommen als Komplementträger in Betracht. Ein Vorversuch wird über die zweckmäßige Kombination Aufschluß bringen müssen. Eine Reihe von geeigneten, nach Angaben der Autoren zusammengestellten Kombinationen ist in der folgenden Tabelle, welche der Bearbeitung von BÖHME im Handbuche der Technik und Methodik der Immunitätsforschung entnommen ist, wiedergegeben (Tabelle s. S. 56).

Was die Komplementdosis anlangt, so empfiehlt es sich, in einem Vorversuch, in welchem absteigende Mengen des komplettierenden Serums mit der gleichen Bakteriendosis digeriert werden, die maximale Dosis zu bestimmen, welche nicht mehr bakterizid wirkt. Jedenfalls wird man, da absolut isoliertes Komplement nur mittels besonderer

*) Als Komplement dient normales Blutserum, über dessen Gewinnung und Konservierung im folgenden Abschnitt „Komplementbindung" zu sprechen sein wird. Für bakterizide Versuche kommt als notwendige Vorbedingung sterile Gewinnung, wie überhaupt steriles Arbeiten in Betracht.

Tabelle nach Böhme.

Bakterienart	Immunserum	Komplement	Autor
Vibrio Nordhafen	Kaninchen	Pferd, Ziege, Hammel, Meerschweinchen	Neisser & Wechsberg
Vibrio Metschnikoff	Huhn	Taube	Wechsberg, Lipstein
„ „	Gans	„	
„ „	„	Kaninchen, Ziege	
„ „	Ziege	Kaninchen	
„ Cholerae	„	„	Bail & Kikuchi
Bac. Dysenteriae	Pferd	Pferd, Mensch	Shiga
„ Typhi	Mensch	Kaninchen	Neisser-Wechsberg, Töpfer-Jaffé, Bail
„ „	Kaninchen	Kaninchen, Ziege	
„ „	Esel, Pferd	Kaninchen	
„ „	Hund	Meerschweinchen	

Kunstgriffe (Ausfällen des komplementhaltigen Serums mit der in Frage kommenden Bakterienart in der Kälte u. a.) und auch da nicht mit Sicherheit zu erhalten ist, die zur Verwendung gelangende Komplementdosis stets auf bakterizide Wirkung kontrollieren müssen.

Ueber die „Aussaat" lassen sich kaum einheitliche Angaben machen. Es ist hier vieles von der Bakterienart abhängig. So kann es in manchen Fällen vorteilhaft sein, Bouillonkulturen als Aussaat zu verwenden, in anderen Fällen erweisen sich Agarkulturen als zweckmäßig*). In der Regel benutzt man 24-stündige Kulturen, wobei Bouillonkulturen mit $^1/_{500}$ ccm, von Agarkulturen $^1/_{1000}$ bis $^1/_{10000}$ Normalöse günstige Bedingungen gewährleisten**). Unter günstigen Bedingungen ist dabei zu verstehen, daß nach Ablauf der Versuchszeit in dem nur die Bakterienaussaat enthaltenden Kontrollröhrchen soviel Keime enthalten sind, daß die Zählung der in 5 bis 10 Tropfen des Röhrcheninhalts vorhandenen Bakterienmenge mindestens viele Tausende oder sogar unendlich viel (also eine nicht mehr zählbare Zahl) von Kolonien ergibt. Ein Ueberschuß von Bakterien kann natürlich zur Folge haben, daß nur eine partielle Abtötung stattfindet und daher die Beurteilung, welche auf mehr oder weniger kleine quantitative Differenzen angewiesen ist, eine Beeinträchtigung erfährt (cf. Hüne). Wichtig ist, daß die Platte ein regelmäßiges Wachstum aufweist. Bei manchen Bakterienarten können trotz guten Wachstums auf Schrägagar in der Platte mehr oder weniger große Unregelmäßigkeiten in Erscheinung treten; Verwendung von Glyzerinagar kann dann von Vorteil sein (cf. hierzu M. Neisser).

Bei der Herstellung der Bakterienaufschwemmungen, welche zur Impfung der Serumverdünnungen dienen, ist auf möglichste Homogenität zu achten. Es sei in dieser Hinsicht auf den Abschnitt „Agglutination" verwiesen. Auch ist zu berücksichtigen, daß bei der Herstellung von Bakterienaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung bereits durch das veränderte Medium ein mehr oder weniger starker schädigender Einfluß veranlaßt sein kann, wie das besonders Untersuchungen von Hüne zeigen. Es kann sich daher empfehlen, anstatt physiologischer Kochsalzlösung Bouillon als Verdünnungsflüssigkeit zu benutzen. Hüne empfiehlt eine Mischung von Bouillon und Kochsalzlösung zu gleichen Teilen. Nach Neisser & Wechsberg erweist sich jedoch in der Regel ein Zusatz von je 3 Tropfen Bouillon zu den Versuchsröhrchen von 2 ccm Inhalt als hinreichend.

*) Wright verwendet für seine beschriebene Methodik Gelatinestichkulturen.

**) Ueber den Einfluß der Virulenz auf den Versuchsausfall vgl. Hüne u. a.

Die Ausführung des bakteriziden Reagenzglasversuchs gestaltet sich demnach in der Regel folgendermaßen: Absteigende Mengen des Immunserums in gleichem Volumen von 1 ccm werden mit gleichen Mengen Normalserums als Komplement beschickt. Die Menge des zu verwendenden Normalserums ergibt sich aus dem Vorversuch, welcher die etwaige eigene bakterizide Wirkung desselben festzustellen hat. Es empfiehlt sich einen Ueberschuß von Normalserum (über 0,5 ccm) zu vermeiden. In der Regel genügen von den meist zu verwendenden Serumarten (Meerschweinchen-, Kaninchenserum etc.) 0,05—0,3 ccm. Dann erfolgt Zugabe der gleichbleibenden Bakteriendosis und von 3 Tropfen Bouillon auf 2 ccm Volumen. Als Volumen wird gewöhnlich ein Inhalt von 2—3 ccm gewählt.

Als Kontrollen sind erforderlich:

1) Ein Komplement und Bakterien enthaltendes Röhrchen (zur Prüfung auf bakterizide Wirkung des komplettierenden Serums);

2) ein nur die Bakterien enthaltendes Röhrchen (zur Feststellung der Aussaatmenge);

3) eine Parallelreihe, welche Gemische von Immunserum und Bakterien ohne Komplementzusatz enthält (zur Kontrolle der alleinigen Unwirksamkeit des Immunserums, resp. etwaiger störender Interferenz einer Agglutination);

4) ein nur die größte zur Verwendung gelangende Menge des Immunserums enthaltendes Röhrchen (zur Kontrolle der Sterilität des Immunserums);

5) ein nur das als Komplementträger fungierende Normalserum enthaltendes Kontrollröhrchen (zur Kontrolle der Sterilität dieses Serums);

6) ein Kontrollversuch, in welchem das Immunserum durch das homologe Normalserum ersetzt ist, und durch den die serodiagnostische Schlußfolgerung ermöglicht wird.

Was die für das Digerieren der Röhrchen zu wählende Temperatur und Zeitdauer anlangt, so benutzt man gewöhnlich Aufenthalt im Brutschrank von 37 ^{0}. Das Optimum der Komplementwirkung liegt wohl etwas höher. So gestalten sich nach KIKUCHI die Bedingungen bei 44 ^{0} günstiger, jedoch ist der Temperaturerhöhung durch die Thermolabilität der Komplemente eine natürliche Grenze gesetzt. Bei den Differenzen dieser Labilität empfiehlt es sich meist, die Reaktion im Brutschrank vor sich gehen zu lassen. Die Zeitdauer des Digerierens wird in der Regel auf 3 Stunden (bei Typhus nach HÜNE auf 4—5 Stunden) fixiert. Rationeller, aber auch erheblich komplizierter und zeitraubender ist es freilich, den Keimgehalt zu verschiedenen Zeiten zu ermitteln. Denn wenn nicht das Ideal einer absolut vollständigen Abtötung vorliegt, so wird nach einem optimalen Zeitintervall, nach welchem die Bakterienzahl auf ein Minimum reduziert ist, wieder eine Vermehrung der restierenden Keime folgen, selbst wenn man mit kleinen Bakterienmengen arbeitet. Unter Umständen kann es daher erforderlich sein, für die zu verwendende Bakterienart das Zeitoptimum zu erproben.

Nach Ablauf der Versuchszeit werden in üblicher Weise Platten gegossen, indem Agar mit gleichmäßigen, dem Inhalte der einzelnen Röhrchen entnommenen Mengen (etwa 5—10 Tropfen) geimpft wird*).

Da es darauf ankommt, daß sich die Kolonien auf der Agarplatte getrennt entwickeln, muß eine Rasenbildung, die durch das Kondenswasser begünstigt wird, vermieden werden. Es empfiehlt sich daher, nach dem Vorgange von

---

*) STERN und seine Mitarbeiter (cf. Baktericidie zum Antikörpernachweis), sowie BAIL, NEUFELD & HÜNE verarbeiten den Gesamtinhalt der Röhrchen zu Platten. Auch Gelatineplatten können angefertigt werden (NEUFELD & HÜNE).

Neisser & Wechsberg die Platten „verkehrt" in den Brutschrank zu stellen. Töpfer & Jaffé gehen zu dem gleichen Zwecke derart vor, daß sie den Boden der Petrischale zunächst mit einer dünnen Agarschicht bedecken, sodann die den Röhrchen entnommene Aussaat mit flüssigem Agar gut vermischen, und nach dem Erstarren dieser Mittellage schließlich mit einer dünnen Agarschicht überschichten.

In der Regel wird nach 24-stündigem Verweilen der Platten im Brutschrank die Zählung vorgenommen. Da für diagnostische Zwecke nur markante Ausschläge Verwertung finden können, kann man sich nach dem Vorgang von Neisser & Wechsberg mit einer ungefähren vergleichsweisen Schätzung begnügen und die Zahl der auf der Platte gewachsenen Kolonien etwa nach der Skala: 0, vereinzelt, Hunderte, Tausende, unendlich, rubrizieren. Eine sichere bakterizide Wirkung ergibt sich dann für den Hauptversuch, wenn sich gar keine oder nur vereinzelte Keime vorfinden gegenüber einer unendlichen oder viele Tausende umfassenden Zahl in den Kontrollversuchen. Bei genaueren Zählungen kann man sich als Hilfsmittel des Wolfhügelschen Zählbrettes oder auch des von Neisser angegebenen Zählapparates bedienen*).

Als Ersatz für den Plattenversuch kann man unter Umständen auch derart verfahren, daß man den einzelnen Versuchsröhrchen je eine Oese entnimmt und auf schrägen Agar ausstreicht, besonders wenn hiermit den Ansprüchen der Bakterien an die Zusammensetzung des Nährbodens Rechnung getragen wird. Auch auf diese Weise kann man nach M. Neisser brauchbare Ergebnisse erhalten, muß sich allerdings mit großen Ausschlägen (kein Wachstum, reichliches Wachstum) begnügen. Dold empfiehlt vor der Aussaat eine Oese zum Zwecke der Untersuchung im hängenden Tropfen oder der Anfertigung eines gefärbten Präparates zu entnehmen.

Zur Kontrolle und Ergänzung des Plattenversuchs kann man fernerhin die Versuchsröhrchen, denen Material für das Anlegen von Platten entnommen ist, weitere 24 Stunden im Brutschrank stehen lassen und sie am nächsten Tage einfach durch äußere Besichtigung daraufhin prüfen, ob sie klar geblieben oder trüb geworden sind, ob also Wachstum ausgeblieben ist oder stattgefunden hat. Der Versuch hat aus leicht begreiflichen Gründen zur Voraussetzung, daß eine absolute Abtötung der Keime eingetreten ist und hat, da dies nicht immer der Fall ist, seine natürlichen Grenzen der Anwendbarkeit.

Die Beurteilung kann mehr oder weniger beeinträchtigt werden durch die Interferenz der sog. Neisser-Wechsbergschen Komplementablenkung, d. h. der Hemmung der Bakterizidie durch einen Immunserumüberschuß. Ganz besonders aus diesem Grunde ist hier der Reihenversuch ein unbedingtes Erfordernis, und die bakterizide Serumwirkung kann derart auf eine eng begrenzte Zone von Immunserumdosen beschränkt sein**).

Man kann sogar, wie dies Neisser & Wechsberg angeben, auf Grund des Phänomens der Komplementablenkung zu einer etwas modifizierten Versuchsanordnung gelangen, welche gleichfalls einen Schluß auf die Interferenz bakterizider Immunstoffe zuläßt. Man bestimmt zu diesem Zwecke die zur vollständigen Bakterizidie einer gegebenen Bakterienmenge ausreichende Dosis eines

---

*) Beim Anlegen von Gelatineplatten anstatt von Agarplatten kann es sich nach Neufeld & Hüne empfehlen, die Zählung nach einem längeren Zeitraum als 24 Stunden (nach 2—3 Tagen) vorzunehmen.

**) Nach Hüne können sehr geringe Immunserumdosen begünstigend auf das Bakterienwachstum wirken.

aktiven normalen Serums oder eines Gemisches desselben mit inaktivem Immunserum. Digeriert man nunmehr dieses Reagens mit der gleichen Bakteriendosis und aufsteigenden Mengen des inaktivierten Immunserums, so wird man aus der Aufhebung der Bakterizidie schließen können, daß das geprüfte Immunserum die homologen bakteriziden Ambozeptoren enthält. Natürlich sind auch hierbei Kontrollversuche mit entsprechenden Mengen des von der gleichen Tierart stammenden Normalserums erforderlich, da unter Umständen auch Normalserum, allerdings durch einen anderen Mechanismus veranlaßt, antikomplementäre Wirkungen entfalten kann. Unter Umständen kann man sich dabei noch durch den Bindungsversuch überzeugen, ob es sich wirklich um Immunambozeptoren handelt, da es unschwer gelingt, die Ambozeptoren durch Digerieren mit den homologen Bakterien auszufällen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß der bakterizide Reagenzglasversuch mutatis mutandis auch zur Bestimmung des Komplementgehaltes dienen kann. Man wird dabei mit den Bakterien gleiche Mengen des ambozeptorhaltigen Serums und absteigende Mengen der auf Komplementgehalt zu prüfenden Flüssigkeit digerieren. Ein Ueberschuß von Ambozeptor ist wegen der Komplementablenkung zu vermeiden. Die Prüfung des auf Komplementgehalt zu untersuchenden Serums auf eigene bakterizide Wirkung ist in diesem Falle nicht unbedingt erforderlich, da bei Verwendung einer größeren gleichbleibenden Ambozeptormenge der etwaige Ambozeptorgehalt des komplettierenden Normalserums meist vernachlässigt werden kann.

Wir begnügen uns mit einem kurzen Hinweis darauf, daß auch bakterizide Stoffe anderer Art im Organismus vorkommen. Es sei in dieser Hinsicht auf die Untersuchungen über die Milzbrand abtötende Wirkung des Rattenserums (cf. hierzu Behring & Nissen, Pirenne u. a.), auf die Untersuchungen Grubers & Futakis über das aus den Blutplättchen herrührende Anthrakozidin und auf die in letzter Zeit viel studierte Leukocytenbakterizidie, auf die bakteriziden Plasmastoffe (cf. Much, Dold) verwiesen. In zweifelhaften Fällen wird man sich durch Prüfung auf Thermostabilität, Verhalten gegenüber den Bakterien bei niedriger Temperatur, komplexe Konstitution, Spezifität etc. von Differenzen gegenüber den Eigenschaften der auf Komplementwirkung basierenden Serumfunktionen überzeugen können. Serodiagnostisch spielen die genannten Faktoren keine Rolle, und es erübrigt sich daher an dieser Stelle auf diese Fragen näher einzugehen.

c) Nachweis der Bakterizidie mittels bioskopischer Methoden.

Die von M. Neisser & Wechsberg angegebene bioskopische Methode beurteilt die Abtötung der Bakterien nach dem Erlöschen ihrer Fähigkeit Methylenblau zu reduzieren.

Man verfährt hierbei zunächst in der gleichen Weise wie beim Plattenversuch, anstatt aber den Versuchsröhrchen Proben für die Anlegung von Agarplatten zu entnehmen, fügt man ihnen 1—2 Tropfen einer dünnen Methylenblaulösung zu (dieselbe ist jedesmal frisch zu bereiten durch 50-fache Verdünnung einer Stammlösung von der Zusammensetzung 1,0 Methylenblau, 20,0 Alcohol absol., 29,0 Aqua dest.). Es empfiehlt sich dabei in einem Vorversuch die Dosis minima reducens der zu verwendenden Bakteriensuspension unter den gleichen Bedingungen wie bei dem später folgenden Hauptversuch zu ermitteln (unter Umständen bei gleichzeitigem Zusatz von Komplement). Die Röhrchen werden zwecks Luftabschlusses mit Paraffinum liquidum überschichtet. Nach 2-stündigem Aufenthalt im Brutschrank erfolgt die Beurteilung. Bei eingetretener Bakterizidie bleibt die Flüssigkeit blau gefärbt, während sie sonst als Folge der Reduktion entfärbt ist.

In neuerer Zeit hat Wiesel über Versuche berichtet, aus denen sich ergibt, daß die Oxydationsprozesse in Bakterien, welche durch den Grad des Sauerstoffverbrauchs meßbar sind, durch Blutserum eine erhebliche Hemmung erfahren.

Der Sauerstoffverbrauch wurde dabei durch Zusatz von Blutkörperchen unter Luftabschluß bestimmt, wobei es bereits auf kolorimetrischem Wege gelingt, ein Urteil zu gewinnen. Da dabei die Unterschiede zwischen aktivem und inaktivem Serum, sowie der Einfluß von antibakteriellem Immunserum den Verhältnissen bei der Bakterizidie im allgemeinen entsprechen, so denkt Wiesel daran, in der erörterten Weise zu einer bequemen und exakten Methode zur Prüfung bakterizider Sera in vitro zu gelangen. Methodisch wird dabei zunächst in ähnlicher Weise wie beim gewöhnlichen bakteriziden Reagenzglasversuch verfahren. Nach Ablauf der Serumeinwirkungszeit wird aber als Indikator eine Blutkörperchensuspension zugefügt. Nach Abschluß der „Atmungsdauer" (30 Minuten bis 1 Stunde) wird die Sauerstoffabnahme entweder durch Vergleich der Farbenunterschiede abgeschätzt (dabei darf weder Agglutination, noch Hämolyse eingetreten sein) oder durch Bestimmung der Druckverminderung ermittelt. Bezüglich der näheren Details sei auf die Originalarbeit verwiesen. —

IV. Der Antigen- und Antikörpernachweis mittels bakteriolytischer (bakterizider) Serumwirkungen.

Die bakteriziden Serumwirkungen können ebenso wie die übrigen Antikörperfunktionen sowohl zum Antigen-, als auch zum Antikörpernachweis verwendet werden. In der Praxis der Serodiagnostik nimmt dabei der Pfeiffersche Versuch eine dominierende Stellung ein. Der bakterizide Reagenzglasversuch besitzt in dieser Hinsicht schon wegen der sehr komplizierten Technik eine geringere Bedeutung und gelangt praktisch wohl nur beim Antikörpernachweis in der klinischen Serodiagnostik unter besonderen Fällen zur Verwendung. Zu beachten ist, daß Bakteriolyse in vivo und Bakterizidie in vitro durchaus nicht übereinstimmende Resultate ergeben müssen (cf. Pfeiffer, Töpfer & Jaffé u. a.).

Die Differenzierung von Bakterien (Antigennachweis) mittels Bakteriolyse wird durch den Tierversuch nach Pfeiffer beherrscht. Im allgemeinen gelten hierbei die gleichen Prinzipien wie für die Diagnostik mittels Agglutination. Erforderlich sind:

1) eine Reinkultur der zu identifizierenden Bakterienart (auf Schrägagar),
2) als Reagens das spezifische Antiserum.

Was die Gewinnung der bakteriolytischen Immunsera anlangt, so gelten im allgemeinen auch hier die gleichen Grundsätze, wie sie bei der Besprechung der Agglutination bereits kurz berührt wurden. Man erhält Bakteriolysine durch Injektion von lebenden oder abgetöteten Bakterien, auch durch Einverleibung von freien Rezeptoren etc. Wenn auch nach den Angaben der Autoren zuweilen lebende Bakterien ein noch stärkeres Antikörperbildungsvermögen besitzen sollen, so lassen sich doch in der Regel durch Verwendung abgetöteter Bakterien für die Serodiagnostik hinreichend hochwertige bakteriolytische Sera erzielen. Was die Beziehungen zwischen Immunisierungsvermögen und Virulenz oder Antikörperbindungsvermögen anlangt, so eignen sich nach Pfeiffer, Pfeiffer & Friedberger virulente Kulturen besser zur Immunisierung, nach Wassermann können allerdings bei Typhus die Verhältnisse auch umgekehrt liegen, wobei die Immunisierungskraft dem Ambozeptorbindungsvermögen des Stammes proportional ist. Es sei daran erinnert, daß bei Choleravibrionen nach den Untersuchungen von Pfeiffer & Friedberger in der Regel direkte Beziehungen zwischen Virulenz und Bindungsvermögen bestehen (cf. jedoch Meinicke, Jaffé & Flemming). Was die Art der Einverleibung des Bakterienmaterials anlangt, so haben die aus dem Pfeifferschen Institut hervorgegangenen Arbeiten (cf. inbesondere Ascher, Friedberger, Mertens, Friedberger & Moreschi) gezeigt, daß bei intravenöser Injektion bereits minimale Bakterienmengen zur Erzeugung starker Serumwirkungen genügen, und daß bei der Injektion derart kleiner Dosen die intravenöse Applikation der

subkutanen überlegen ist. Nach KOLLE eignet sich allerdings zur Gewinnung hochwertiger bakterizider Sera für die praktische Diagnostik besser die subkutane oder peritoneale Einverleibung, event. steigender Dosen in 8—10-tägigen Intervallen. So wird bakteriolytisches Choleraserum nach KOLLE von Kaninchen durch peritoneale Injektion einer durch Erhitzen abgetöteten Agarkultur gewonnen.

Was die Wahl der Tierart anlangt, so muß hierfür einerseits die Fähigkeit zur Antikörperbildung, andererseits der Gehalt des normalen Blutserums an bakteriolytischen Antikörpern maßgebend sein. Nach KOLLE wirken im PFEIFFERschen Versuch auf Choleravibrionen bakteriolytisch 0,1—0,3 ccm Kaninchenserum, 0,02—0,05 ccm Ziegenserum, 0,01—0,02 ccm Eselserum, 0,005—0,01 ccm Pferdeserum. Auf Grund dieser Skala ist also das Kaninchen (cf. PFEIFFER & MARX) von den genannten Tierarten die geeignetste zur Gewinnung bakteriolytischer Cholerasera. Auch für die Gewinnung von bakterizidem Typhusserum eignen sich Kaninchen (cf. hierzu BESSERER & JAFFÉ, M. NEISSER & SHIGA), nach MARX am besten Hunde. Auch Paratyphusserum kann man von Kaninchen gewinnen (KUTSCHER & MEINICKE, BÖHME). Für die Gewinnung von bakterizidem Dysenterieserum werden dagegen meist größere Tiere, Esel, Pferd, Hammel oder Ziege benutzt (vgl. hierzu KRUSE, KOLLE & HETSCH, MARTINI & LENTZ, SHIGA), zur Herstellung von bakterizidem Pyocyaneusserum nach WASSERMANN Ziegen.

Bakterizide Sera gegen choleraähnliche Vibrionen, die vielfach zu bakteriziden Laboratoriumsversuchen benutzt werden, werden meist von Kaninchen oder auch von Ziegen gewonnen.

Bezüglich Aufbewahrung und Konservierung bakterizider Sera genügt es, auf die entsprechenden Ausführungen im vorangehenden Abschnitt über Agglutination zu verweisen*).

Zur Anstellung des PFEIFFERschen Versuchs muß das zu verwendende Immunserum austitriert sein und in hoher Endverdünnung wirken. Es soll für die Choleradiagnose einen Titer von mindestens 0,0002 g haben, d. h. $^1/_{5000}$ ccm muß hinreichen, um gegenüber einer Oese virulenter Cholerakultur einwandsfreien positiven Ausfall im PFEIFFERschen Versuch zu bedingen. In der Praxis der Serodiagnostik wird je ein Tier mit dem 5- und 10-fachen Multiplum des Endtiterwertes behandelt, wie es die amtlichen Vorschriften für Cholera und Typhus verlangen. Als Kontrollen sind erforderlich:

1) die Injektion der gleichen Bakterienmenge (1 Oese) im Verein mit einer Menge des dem Immunserum homologen normalen Serums, welche dem 50-fachen Multiplum der Titerdosis des ersteren entspricht;
2) die alleinige Injektion der Kulturmasse.

Der typische PFEIFFERsche Versuch findet zur Bakteriendifferenzierung sein Hauptanwendungsgebiet bei der Differentialdiagnose von Cholera- und auch von Typhusbacillen. Für die Differenzierung von Dysenteriebacillen kommt der PFEIFFERsche Versuch nicht wesentlich in Betracht, da man bei der typischen Anordnung die unter Granulabildung verlaufende Bakteriolyse nicht beobachtet (cf. LENTZ & LÜDKE)**). Die Agglutination ist hier die bei weitem überlegene Methode. In bezug auf die Bakteriolyse der Paratyphusbacillen variieren die Angaben der Autoren; während CONRADI, DRIGALSKI & JÜRGENS, KOLLE, KUTSCHER & MEINICKE, TÖPFER & JAFFÉ, BEZZOLA

*) Bakteriolytische Serumpräparate werden für diagnostische Zwecke auch vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin abgegeben, es sind solche ferner teils in flüssiger, teils in fester Form im Handel erhältlich.

**) Vgl. jedoch die Angaben von KRUSE über Bakteriolyse von Ruhrbacillen im hängenden Tropfen und über Schwund der Bacillen im Schutzversuche. LENTZ beschreibt morphologischen Zerfall der Ruhrbacillen in der Bauchhöhle aktiv immunisierter Tiere.

Bakteriolyse beschreiben, werden die Bacillen der Paratyphusgruppe nach Böhme nur unvollständig (später Tod) aufgelöst (cf. auch Bonhoff, Citron), nach Neufeld & Hüne unter dem Einfluß von Immunserum nicht stärker als durch Normalserum. Nach der Beschreibung Bezzolas entspricht die Bakteriolyse der Paratyphusbacillen derjenigen von Typhusbacillen (cf. Pfeiffer & Kolle), verläuft aber rascher.

Was die Frage der Gruppenreaktionen anlangt, so spielen dieselben bei den wesentlich in Betracht kommenden Differenzierungen von Choleravibrionen und Typhusbacillen keine störende Rolle. Natürlich ist dabei Voraussetzung, daß hochwertige Sera in hinreichenden Verdünnungen zur Verwendung gelangen. Bei derart einwandsfreier Ausführung kann die Reaktion für Cholera als praktisch spezifisch gelten (cf. insbesondere die Untersuchungen von Kolle, Gotschlich, Hetsch, Otto, Lentz)*).

Uebergreifen der Reaktion ist in der Gruppe Typhus-Paratyphus beschrieben worden (cf. Conradi, Drigalski & Jürgens, Kutscher & Meinicke, Böhme); jedoch dürfte bei der Typhusdiagnostik die praktische Verwendbarkeit bei quantitativem Arbeiten nicht beeinträchtigt werden. Paratyphussera können allerdings nach Böhme auch gegenüber Typhusbacillen, bisweilen bis zur Titergrenze, wirken (Schutzversuche).

Die Beurteilung des Ergebnisses kann bei der Bakteriendifferenzierung mittels des Pfeifferschen Versuchs beeinträchtigt werden einmal durch eine zu geringe Virulenz, dann aber auch durch die Serumfestigkeit gewisser Stämme. Was zunächst die Virulenz anlangt, so sei auf die früheren Ausführungen verwiesen. Immerhin wird die Diagnose, wie erwähnt, unter Umständen, auch wenn sämtliche Tiere überleben, durch hinreichend markante Unterschiede, welche sich bei der mikroskopischen Untersuchung des Peritonealexsudates in dem der Injektion folgenden Zeitraum ergeben, noch ermöglicht.

Erweist sich die Virulenz des Stammes nicht als ausreichend, so wird man versuchen müssen, sie durch Tierpassage zu steigern. Sonst kann man den Nachweis auch indirekt führen, indem man mit der zu identifizierenden Kultur ein Immunserum gewinnt und dieses gegenüber einer virulenten Kultur derjenigen Art, auf welche geprüft werden soll, im Pfeifferschen Versuch untersucht oder auch die aktiv immunisierten Tiere zur peritonealen Impfung mit virulenter Cholera benutzt (cf. hierzu Pfeiffer). Diese indirekte Art des Nachweises mittels Bakteriolyse spielt eine größere Rolle bei der Typhusdiagnostik durch den Pfeifferschen Versuch, da in diesem Falle auch zuweilen sogenannte serumfeste Stämme angetroffen werden. Es ist hierunter allerdings nicht der gewissermaßen normale Grad von Serumfestigkeit zu verstehen, wie ihn frisch aus dem Organismus gezüchtete Bakterien aufweisen (cf. hierzu Pfeiffer & Kolle, van de Velde, Eisenberg, Bordet, Nadoleczny u. a.)**).

---

*) Bezüglich der Diskussion über das Verhalten der El-Tor-Stämme sei auf das Kapitel Cholera verwiesen.

**) Bezüglich der Auffassung dieser Verhältnisse im Sinne einer Anpassung der Bakterien und über die Gewöhnung der Bakterien an Immunserumwirkungen vgl. die Arbeiten von Haffkine, Bordet, Ransom & Kitashima, Trommsdorff, Eisenberg, Danysz, Pfeiffer & Friedberger u. a.

Diese relative Serumfestigkeit ist ja gerade für die Diagnostik mittels Bakteriolyse günstig, und sie entspricht den bereits von Pfeiffer & Kolle gemachten Erfahrungen, daß virulente, frisch aus dem Organismus gezüchtete Stämme größere Serumdosen zur Auflösung erfordern, als nichtvirulente (cf. hierzu auch Bail). Ist die Resistenz gegenüber der bakteriolytischen Serumwirkung bei frischen Stämmen eine zu erhebliche, so gelingt es oft durch Nährbodenpassage, ein normales Verhalten herzustellen.

Jedoch kommen, wie dies zuerst die von Friedberger & Moreschi, sowie von Besserer & Jaffé erhobenen Befunde gezeigt haben, Ausnahmen vor, die eine besondere Vorsicht in der Beurteilung des negativen Ausfalls beim Pfeifferschen Versuch erfordern. In den Untersuchungen von Friedberger & Moreschi handelte es sich um einen älteren Laboratoriumsstamm, bei Besserer & Jaffé um von Bacillenträgern gewonnene Stämme, die auch bei Anwendung außerordentlich stark wirksamer bakterizider Sera nicht abgetötet wurden. In solchen Fällen von Serumfestigkeit ist man, falls eine Variation der Immunsera nicht hilft, ebenso wie bei der Agglutination auf indirekte Wege angewiesen, und als solche kommen in Betracht:

a) der Bindungsversuch,

b) die aktive Immunisierung mit dem fraglichen Stamm.

Allerdings können Ambozeptorbindungs- und Immunisierungsvermögen nicht unbedingt als gleichwertige Methoden aufgefaßt werden, da es vorkommen kann (cf. hierzu Friedberger & Moreschi, Haendel), daß Differenzen in diesen beiden Qualitäten bestehen.

Was den Bindungsversuch anlangt, so werden geeignete Serumverdünnungen mit der in Oesen eingetragenen Kulturmasse digeriert, in der Regel bei Brutschranktemperatur (cf. Pfeiffer & Friedberger, Meinicke, Jaffé & Flemming). Nach den Angaben der letztgenannten Autoren verläuft die Ambozeptorbindung, wie das auch dem Verhalten bei anderen Antikörperreaktionen entspricht, relativ rasch, jedoch wird man in der Regel die Versuchszeit auf 1—2 Stunden, zweckmäßig unter Schütteln, ausdehnen. Zur Prüfung des Abgusses muß sehr scharf zentrifugiert werden, eventuell mehrmals, um alle Bakterienreste vollständig zu entfernen. Entsprechend der Vielheit der Antikörper in einem und demselben Immunserum und der Vielheit der Bakterienrezeptoren ist auch hier die Möglichkeit gegeben, daß bei der Prüfung des Abgusses gegenüber verschiedenen Stämmen das Ergebnis variiert, wofür insbesondere die Untersuchungen von Pfeiffer & Friedberger, Friedberger & Moreschi, wie auch von Meinicke, Jaffé & Flemming typische Beispiele erbringen. Aus diesen Gründen hat also der Bindungsversuch eine immerhin beschränkte Beweiskraft und erlaubt nur bei positivem Ausfall gewisse Schlußfolgerungen. Trotz negativen Ausfalls des Bindungsversuchs kann aber die aktive Immunisierung noch zum Ziele führen; ja, es kann sogar vorkommen, daß ein mit dem fraglichen Stamm gewonnenes Immunserum auf eine dem fraglichen Stamm entsprechende Kultur wirkt, ohne daß der Bindungsversuch bei Benutzung des fraglichen Stammes und dem homologen Immunserum ein positives Resultat ergibt, wie das Friedberger & Moreschi für einen von ihnen untersuchten Typhusstamm beschreiben.

Die aktive Immunisierung ist für solche Fälle, in denen die direkte Identifizierung der Kultur mittels des Pfeifferschen

Versuchs Schwierigkeiten begegnet, bereits von Pfeiffer als Hilfsmittel für die Choleradiagnose empfohlen worden, und zwar in dem Sinne, daß durch Vorbehandlung mit der zu prüfenden Kultur Antisera gewonnen werden, die dann ihrerseits auf ihr Verhalten gegenüber einer bekannten Kultur im Pfeifferschen Versuch zu prüfen sind. Friedberger & Moreschi haben derart auch den von ihnen untersuchten serumfesten Typhusstamm „Sprung" analysiert und trotz fehlenden Bindungsvermögens durch Immunisierung von Kaninchen ein Antiserum erhalten*), das sie gegenüber einem anderen bekannten Typhusstamm im Meerschweinchenversuch prüften. Aus der Divergenz zwischen Bindungskraft und Antikörperbildungsvermögen ergibt sich bereits, daß man zu dieser Prüfung nicht den homologen Stamm verwenden darf. Nach Besserer & Jaffé kann man auch, falls es nicht gelingt, ein geeignetes bakteriolytisches Immunserum zu erhalten, die Prüfung des zu identifizierenden Stammes durch den Versuch an aktiv vorbehandelten Tieren vornehmen.

Bereits Pfeiffer & Wassermann hatten ja festgestellt, daß Bakteriolyse auch in der Bauchhöhle aktiv und passiv immunisierter Tiere erfolgt, und Besserer & Jaffé begnügen sich für den vorliegenden Zweck mit der Prüfung auf Immunität. Man kann dabei einerseits mit einem bekannten Stamm immunisieren und dann mit dem zu prüfenden Stamm nachinjizieren oder umgekehrt mit letzterem vorbehandeln und mit einem echten Stamm die Prüfung vornehmen. Zur Immunisierung empfiehlt es sich nach Besserer & Jaffé an erster Stelle mit abgetöteten Kulturen die Meerschweinchen vorzubehandeln. In etwa 12-tägigen Intervallen wird erst $^1/_4$ Kultur, dann 2mal je $^1/_2$ Kultur injiziert. 3 Wochen nach der letzten Injektion kann die Prüfung vorgenommen werden. Dieselbe erfolgt durch peritoneale Injektion eines mehrfachen Multiplums der tödlichen Dosis des zu identifizierenden Stammes. Natürlich sind Kontrollen bezüglich des Verhaltens normaler Tiere, sowie in bezug auf die Spezifität der Immunität erforderlich. Umgekehrt kann man auch die Immunisierung in gleicher Weise mit den fraglichen Stämmen vornehmen und mit bekannten Kulturen auf Immunität prüfen.

Auch zum Antikörpernachweis kann die Bakteriolyse in der Bauchhöhle dienen. Das erste Erfordernis hierzu ist selbstverständlich das Vorhandensein einer brauchbaren Kultur, d. h. einer solchen, die sich bei Prüfung mit einem bekannten Immunserum im Pfeifferschen Versuch als hinreichend virulent (mindestens 1 Oese) und gut beeinflußbar erwiesen hat (18—24-stündige Agarkulturen). Die amtlichen Vorschriften zur Feststellung abgelaufener Cholerafälle schreiben hier die Injektion je einer Oese mit 1 ccm 20-, 100- und 500-fach mit Bouillon verdünnten Serums vor. Zur Kontrolle ist eine Oese der gleichen Kultur mit 1 ccm Bouillon zu injizieren. Natürlich ist dabei die Kenntnis des Serumtiters bei normalen Individuen und unter Umständen eine Kontrolle mit normalem Serum erforderlich. Jedoch liegen die Verhältnisse für Cholera günstig, da der Titer des normalen Menschenserums nach Lazarus, Kolle, Serkowski u. a. nicht unterhalb 0,5 ccm liegt. Für Typhus wird als normaler Maximalwert 0,05 ccm angegeben (vgl. Pfeiffer & Kolle, Gaffky, Kolle, Hetsch & Kutscher, Töpfer & Jaffé). Allerdings ist ein deutliches Aufsteigen des bakteriolytischen Titers im Pfeifferschen Versuch erst ziemlich spät festzustellen, so daß die Methode hier wesentlich nur zum Nachweis einer stattgehabten

*) Cf. hierzu das entgegengesetzte Verhalten der von Haendel analysierten Cholerakultur „Ostpreußen".

Infektion (retrospektive Diagnose), weniger zur klinischen Serodiagnostik dienen kann. Sie kann von Wichtigkeit sein zur Auffindung von Bacillenträgern und auch zur epidemiologischen Aufklärung dienen durch positiven Ausfall bei solchen Individuen, die bacillenfrei befunden werden, aber offenbar früher Bacillen beherbergt haben, worauf insbesondere von FRIEDBERGER hingewiesen worden ist.

Bemerkt sei, daß auch für die Serodiagnostik der Schutzversuch am Meerschweinchen bereits vor der Entdeckung des PFEIFFERschen Phänomens bei Typhus und Cholera ausgeführt wurde (cf. hierzu CHANTEMESSE & WIDAL, ISSAEFF, LAZARUS, E. NEISSER, PFEIFFER & WASSERMANN, STERN, WASSERMANN u. a.).

Was den Antikörpernachweis mittels Bakterizidie im Reagenzglas anlangt, so ist derselbe beim Typhus bereits von STERN, WIDAL & SICARD, FÖRSTER, EMMERICH & LÖW, TROMMSDORFF u. a. in mehr oder weniger vereinzelten Fällen herangezogen worden. Jedoch führten diese anfänglichen Versuche der Autoren zu keinem diagnostisch verwertbaren Ergebnis, zumal es sich auch hier um Versuche handelte, welche der komplexen Konstitution der bakteriziden Serumstoffe nicht Rechnung trugen. Diese früheren Untersuchungen gaben im wesentlichen nur Aufschluß darüber, daß das menschliche Blutserum bakterizide Stoffe gegenüber verschiedenen Bakterienarten enthält, und es sei in diesem Zusammenhange noch einmal auf die Untersuchungen WRIGHTS hingewiesen, welcher die Bestimmung der bakteriziden Stoffe zur Beurteilung der Wirkung bei der aktiven Immunisierung benutzte. Erst R. STERN und seine Mitarbeiter (KORTE, STEINBERG, HAHN) haben unter Berücksichtigung der komplexen Konstitution der bakteriziden Stoffe eine Methode zum „Nachweis der bakteriziden Reaktion im Blutserum der Typhuskranken“ im Anschluß an die von M. NEISSER & WECHSBERG ausgearbeiteten Vorschriften für die Ausführung des bakteriziden Reagenzglasversuches ausgearbeitet (cf. auch einige vorangehende Versuche von TRUMPP und RICHARDSON).

Die Methodik von STERN & KORTE unterscheidet sich von der durch M. NEISSER & WECHSBERG eingeführten hauptsächlich nur durch die Verwendung kleinerer Mengen und durch den Umstand, daß nicht ein bestimmter Teil, sondern die Gesamtmenge der Bakterien-Serumgemische zu Platten verarbeitet wird. Durch die Verwendung kleiner Serummengen wird den Anforderungen der klinischen Diagnostik entsprochen*).

Das 10-fach mit physiol. Kochsalzlösung verdünnte Patientenserum wird durch $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 56° inaktiviert. Als Bacillenemulsion dient eine 5000-fach mit, 2 Proz. Pepton-Witte enthaltender, Bouillon verdünnte Typhusbacillenkultur**), als Komplement frisches Kaninchenserum. Bei der Ausführung werden absteigende Mengen des zu untersuchenden Serums (mit physiol. Kochsalzlösung auf 1 ccm Volumen aufgefüllt) mit je 0,5 ccm der Bacillenaufschwemmung und je 0,5 ccm verdünnten Kaninchenserums (meist 12—16-fache Verdünnung) gemischt.

---

*) Bezüglich Serumgewinnung für die Serodiagnostik vergleiche die Angaben bei der Besprechung des Antikörpernachweises durch Agglutination.

**) Ueber Abhängigkeit der Serumfestigkeit bei der Bakterizidie von der Beschaffenheit der Bakterien (Virulenz etc.) vgl. die oben bei der Besprechung der Bakteriendifferenzierung durch den PFEIFFERschen Versuch zitierten Arbeiten. Bezüglich der wechselnden Empfindlichkeit und Serumfestigkeit verschiedener Stämme gegenüber der Bakterizidie (Typhus) sei auch auf die neueren Arbeiten von SCHLEMMER, MARMANN, NEUFELD und LINDEMANN u. a. verwiesen.

Als Kontrollen werden gefordert je 2 Röhrchen, welche die gleiche Bakterienmenge in physiol. Kochsalzlösung (Volumen 2 ccm) enthalten; das eine Röhrchen wird sofort, das andere nach Ablauf des Hauptversuchs zu Platten gegossen. Ferner ist die gleiche Bakterienmenge mit dem als Komplement dienenden Normalserum ohne Zusatz von Patientenserum zu digerieren. Die zu verwendende Dosis des Normalserums ist durch Vorversuche festzustellen und soll so beschaffen sein, daß durch sie nur eine geringfügige Verminderung der Bakterienzahl bedingt wird. Bei Verwendung von Kaninchenserum entsprach diese Dosis in der Versuchsanordnung von Stern, Korte, Steinberg, Hahn in der Regel, wie schon gesagt, der 12—16-fachen Serumverdünnung. Endlich sind auch die benutzten Sera auf Sterilität zu kontrollieren. Nach 3-stündigem Verweilen im Thermostaten bei 37° wird der Gesamtinhalt der einzelnen Röhrchen zu Agarplatten verarbeitet, die nach 12 Stunden beurteilt werden sollen. Als bakterizider Titer wird diejenige Verdünnung des Patientenserums bezeichnet, welche noch eine deutliche Reduzierung der Bakterienmenge erkennen läßt*). Ausgedehnte Versuchsreihen sind stets wünschenswert, da bei größeren Dosen die Bakterizidie durch das schon besprochene Phänomen der Neisser-Wechsberg-schen Komplementablenkung aufgehoben sein kann. Neufeld & Hüne halten es in wichtigen Fällen für geboten, zur Kontrolle ein Serum von bekannter Stärke gleichzeitig zu untersuchen.

Für die Beurteilung des Ergebnisses ist von Wichtigkeit, daß der bakterizide Titer gegenüber Typhusbacillen bei Gesunden und besonders bei Erkrankten (Nichttyphösen) gelegentlich nicht unerhebliche Werte aufweisen kann, nach Korte & Steinberg, Hahn bis zur 10000-fachen Verdünnung des Serums. Es können daher nur höhere Werte im Sinne der Typhusdiagnose sprechen. Allerdings kann bei Typhus noch bei 100000- und 1000000-facher Serumverdünnung Bakterizidie eintreten. Nach Korte & Steinberg sind dabei bakterizide Reaktion und Agglutination voneinander unabhängige Vorgänge. Es ist daher in solchen Fällen, in denen die Agglutinationsprobe Schwierigkeiten begegnet, eine Indikation gegeben, auch den bakteriziden Versuch zu diagnostischen Zwecken heranzuziehen (cf. hierzu auch die neuere Arbeit von Marmann). Jedoch wird man dabei zu berücksichtigen haben, daß die Verwertung des positiven Ausfalls im Sinne der Typhusdiagnose nur bei hohem Titer statthaft ist; je höher der bakterizide Titer, um so wahrscheinlicher wird die Schlußfolgerung auf Typhus. Umgekehrt berechtigt aber auch ein negatives Versuchsergebnis, d. h. niedriger bakterizider Titer, nicht zu einer Schlußfolgerung gegen Typhus (cf. Brion & Kayser).

Nach den Untersuchungen von Laubenheimer, sowie Töpfer & Jaffé besitzen allerdings Sera von Nichttyphösen niemals annähernd so starke bakterizide Wirkung wie die Sera von Typhuskranken. Trotzdem ist auch nach dem Urteil dieser Autoren im allgemeinen der Agglutination bei der Serodiagnostik des Typhus der Vorzug zu geben in Hinblick auf die komplizierte Technik und die Anforderungen an Zeit und Uebung beim bakteriziden Reagenzglasversuch (cf. auch Ulrichs). Zum Nachweis der überstandenen Erkrankung wird von Töpfer & Jaffé der Pfeiffersche Versuch als geeigneter erachtet, zumal die bakteriziden Titer bei Rekonvaleszenten im Reagenzglasversuch nur gering sind.

*) Wie bereits an anderer Stelle besprochen, kann man durch längeres Verweilen der Röhrchen im Thermostaten (etwa 8 Stunden lang) auch zu einer makroskopischen Beurteilung des bakteriziden Effektes gelangen. Will man dabei das Ergebnis zu einer bestimmten Zeit fixieren, so kann dies durch Zusatz von einem Antiseptikum, etwa verdünnter Formalinlösung, geschehen (Hahn).

Auf etwaige Gruppenreaktionen ist ebenso wie bei anderen Antikörperreaktionen zu achten. LAUBENHEIMER berichtet über einen Fall von Typhus mit Bakterizidie gegenüber Paratyphus A, nicht gegenüber Typhusbacillen. Was den bakteriziden Reagenzglasversuch bei Paratyphuserkrankungen anlangt, so sind von LAUBENHEIMER einige positive Ergebnisse bei Paratyphus B mitgeteilt worden, während nach TÖPFER & JAFFÉ, sowie NEUFELD & HÜNE, TSUZUKI die Prüfung auf bakterizide Funktion bei Paratyphus versagt*). Dagegen können Paratyphussera nach NEUFELD & HÜNE auf Typhusbacillen wirken.

Anhang: Experimentelle Diagnostik mittelst Hämolysinen.

Bezüglich der serodiagnostischen Verwertbarkeit der Hämolysine können wir uns an dieser Stelle kurz fassen. Zwar ist bereits von DEUTSCH auf die Verwertbarkeit der spezifischen Serumhämolysine zur Unterscheidung des Blutes verschiedener Tierarten hingewiesen worden, jedoch kommt eine derartige Methode, da es sich in der forensischen Praxis in der Regel nicht um intakte Blutkörperchen handelt, wohl nur in Ausnahmefällen in Betracht. Im übrigen begnügen wir uns damit, auf das Kapitel „Hämolysine und Cytotoxine“ (im 2. Bande dieses Handbuches) zu verweisen, in welchem die Beziehungen dieses Forschungsgebietes zu klinischen Fragen (Paroxysmale Hämoglobinurie etc.) berücksichtigt werden. Die große Bedeutung, welche den Hämolysinen in der Serodiagnostik als Indikatoren für die Komplementbindungsreaktionen zukommt, wird im folgenden Abschnitt Gegenstand der Betrachtung sein.

Zum Schluß sei auch hier auf die die einzelnen Infektionserreger resp. die gegen sie gerichteten Antikörperwirkungen behandelnden speziellen Kapitel dieses Handbuches verwiesen.

Literatur zu B.

I. Zusammenfassende Darstellungen.

BÖHME, A., Bakteriolytische Sera. Handb. der Technik u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 2, Jena **1909**.
FRIEDBERGER, E., Die bakteriziden Sera. Dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 4, **1904**.
METSCHNIKOFF, E., Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena **1902**.
MÜLLER, P. TH., Immunität gegen Bakterien. Handb. d. Biochemie, Bd. 2, Jena **1909**.
NEISSER, M., Die Methodik des bakteriziden Reagenzglasversuches. P. EHRLICHS ges. Arb. z. Immunitätsf., Berlin **1904**.
Außerdem sei auf die in der Literatur zu A genannten monographischen Bearbeitungen von CITRON, DIEUDONNÉ, FRIEDEMANN, HETSCH, KOLLE & HETSCH, KRUSE, MARX, MUCH, MÜLLER, ROSTOSKI, SOBERNHEIM verwiesen.

II. Originalarbeiten.

ABEL, R., Mitteilung in einem Referate über Bordet. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, S. 760, **1896**.
ANGERER, C., & HARTOCH, O., Ueber Beschleunigung der Bakteriolyse im Peritoneum von Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, 210, **1909**.
ASCHER, L., Der Einfluß der Choleradosis auf die Immunisierung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 125, **1901**.
— Die Leukocyten als Komplementbildner bei der Cholerainfektion. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32, 449, **1902**.

*) BEZZOLA beschreibt Bakteriolyse von Paratyphusbacillen auch in vitro bei direkter Beobachtung im hängenden Tropfen. Er weist darauf hin, wie bei geringer bakteriolytischer Wirkung die direkte mikroskopische Untersuchung noch zu einem Ergebnis führen kann und das Plattenverfahren versagt.

Bail, O., Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität. Arch. f. Hyg., Bd. 53, 272, **1905**; cf. auch Bd. 52, und Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
Bail, O., & Kikuchi, Y., Bakterizide Reagenzglasversuche mit Choleravibrionen. Arch. f. Hyg., Bd. 53, **1905**.
v. Behring, E., Beiträge zur Aetiologie des Milzbrandes. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 117, **1889**; cf. auch Centralbl. f. klin. Med., **1888**.
v. Behring, E., & Nissen, F., Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 412, **1890**.
Besserer, A., & Jaffé, J., cf. Literatur zu A.
Bezzola, C., Ueber die bakteriolytischen Eigenschaften des Paratyphus-B-Immunserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, **1909**.
Böhme, A., cf. Literatur zu A.
Bonhoff, H., Ueber die Identität des Löfflerschen Mäusetyphusbacillus mit dem Paratyphus des Typus B. Arch. f. Hyg., Bd. 50, 222, **1904**.
Bordet, J., Adaptations des virus aux organismes vaccinés. Ann. Inst. Pasteur, T. 6, 328, **1892**.
— Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. Ann. Inst. Pasteur, T. 9, 462, **1895**; cf. auch Literatur zu A.
Braun, H., Zur Kenntnis des bakteriziden Komplementes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 9, 665, **1911**.
Brieger, L., Kitasato, S., & Wassermann, A., Ueber Immunität und Giftfestigung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 137, **1892**.
Brion, A., & Kayser, H., Neue klinisch-bakteriologische Erfahrungen bei Typhus und Paratyphus. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 85, 525, **1905**.
Buchner, H., Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. Arch. f. Hyg., Bd. 10, 84, **1890**.
Buchner, H., & Ortenberger, M., Versuche über die Natur der bakterientötenden Substanz im Serum. Arch. f. Hyg., Bd. 10, 149, **1890**.
Buxton, B. H., Bacteriolytic power of immune serum and the theory of complement diversion. Journ. of medical Research, Vol. 13, **1905**.
Chantemesse, A., & Widal, F., Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Ann. Inst. Pasteur, **1892**, p. 755.
Citron, J., Immunisierung gegen die Bakterien der Hogcholera. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, **1906**.
Conradi, H., v. Drigalski, W., & Jürgens, G., Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, 141, **1903**.
Danysz, J., Immunité de la bactérie charbonneuse contre l'action du sérum du rat. Ann. Inst. Pasteur, T. 14, 641, **1900**.
Deutsch, L., Die forensische Serumdiagnose des Blutes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901**.
Dold, H., Die bakterizide Wirkung des Blutes, Plasmas und Serums auf Pneumokokken etc. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, **1911**.
Ehrlich, P., & Sachs, H., Ueber die Vielheit der Komplemente des Serums. Berl. klin. Wochenschr., **1902**.
Eisenberg, Ph., Ueber Anpassung der Bakterien an die Abwehrkräfte des infizierten Organismus. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, 739, **1903**.
— Neue Wege und neue Probleme in der Immunitätslehre. Ebenda, Bd. 45, **1907**.
Emmerich, R., & Löw, O., Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität und die Heilung von Infektionsprozessen durch dieselben. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1, **1899**.
Emmerich, R., & Mastbaum, Die Ursache der Immunität und Heilung von Infektionskrankheiten. Arch. f. Hyg., Bd. 12, **1891**.
Ferrata, A., Die Unwirksamkeit der komplexen Hämolysine in salzfreien Lösungen und ihre Ursache. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, S. 366.
v. Fodor, J., Die Fähigkeit des Blutes Bakterien zu vernichten. Deutsche med. Wochenschr., **1887**; cf. auch Arch. f. Hyg., Bd. 4, **1886**.
Förster, O., Quantitative Untersuchungen über die agglutinierende und bakterizide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, **1897**.
Fränkel, C., Bemerkungen zur Cholerafrage. Hyg. Rundschau, **1894**, S. 577.

FRÄNKEL, C., & SOBERNHEIM, G., Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Hyg. Rundschau, **1894**, S. 97 und 145.
FRIEDBERGER, E., Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera. v. LEYDEN-Festschrift, Bd. 2, Berlin **1902**.
— Zur Technik der intraperitonealen Injektion. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 39, 718, **1905**.
— Die spezifischen Serumveränderungen bei Cholerabacillenzwischenträgern. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, 405, **1906**.
— Die Bedeutung der Bakterizidie für die Immunität gegen Typhus und Cholera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 32, **1907**.
FRIEDBERGER, E., & MORESCHI, C., Vergleichende Untersuchungen über die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera und Typhus. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 39, 453, **1905**.
— — cf. Literatur zu A.
GAFFKY, G., KOLLE, W., HETSCH, H., & KUTSCHER, Ueber Typhusschutzimpfungen. Klin. Jahrbuch, Bd. 14, 129, **1905**.
GAY, F. P., La déviation de l'alexine. Ann. Inst. Pasteur, T. 22, **1905**.
GRUBER, M., & FUTAKI, K., Ueber die Resistenz gegen Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 249.
HAENDEL, cf. Literatur zu A.
HAFFKINE, Recherches sur l'adaption au milieu chez les infusoires et les bactéries. Ann. Inst. Pasteur, T. 4, 363, **1890**.
HAHN, G., Ueber die bakterizide Wirkung des menschlichen Blutserums gegenüber Typhusbacillen. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 82, 294, **1905**.
HÜNE, Untersuchungen über Bakterizidie im Reagenzglase. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 26, 200, **1907**.
ISSAEFF, Untersuchungen über die künstliche Immunität bei Cholera. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, 287, **1894**.
KIKUCHI, Y., Ueber den Einfluß erhöhter Temperatur auf die bakterizide Wirkung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, **1905**.
KLEBS, E., Zur Pathologie und Therapie der Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschr., **1892**, S. 975 und 999.
KLEIN, E., Die Anticholeravaccination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 426, **1893**.
KOLLE, W., Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung gegen Cholera. Deutsche med. Wochenschr., **1897**; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, **1896**.
— cf. Literatur zu A.
— Ueber Paratyphus und den Wert der Immunitätsreaktionen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, **1906**.
KOLLE, W., GOTSCHLICH, E., HETSCH, H., LENTZ, O., & OTTO, R., Untersuchungen über die bakteriologische Diagnostik und Spezifizität des KOCHschen Choleravibrio. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 1, **1903**.
KOLLE, W., HETSCH, H., & OTTO, R., Weitere Untersuchungen über Pest, im besonderen über Pestimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, 368, **1904**.
KOLLE, W., & MARTINI, E., cf. Literatur zu A.
KOLLE, W., & OTTO, R., Untersuchungen über Pestimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, **1903**.
KORTE, W., & STEINBERG, Weitere Untersuchungen über die bakterizide Reaktion des Blutserums bei Typhuskranken. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 82, 321, **1905**.
KRAUS, R., & CLAIRMONT, P., Ueber bakteriolytische Wirkungen des Taubenserums. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 1, **1900**.
KRUSE, W., Die Blutserumtherapie bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschrift, **1903**, S. 6.
KUTSCHER, H., & MEINICKE, E., cf. Literatur zu A.
LAUBENHEIMER, K., Ueber die diagnostische Bedeutung der bakteriziden Eigenschaften des Blutserums Typhuskranker. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 56, 170, **1905**.
LAZARUS, A., Ueber antitoxische Wirksamkeit des Blutserums Cholera-Geheilter. Berl. klin. Wochenschr., **1892**, S. 1041.
LECLAINCHE & MOREL, Sérothérapie de la septicémie gangréneuse. Ann. Inst. Pasteur, T. 15, 1, **1901**.
LENTZ, O., Immunität bei Ruhr. KOLLE-WASSERMANNS Handb. d. pathog. Mikroorganismen, Bd. 4, 894, Jena, Fischer, **1904**.

Levaditi, C., L'action bactéricide optima des sérums antimicrobiens est-elle due à l'intervention de l'anticomplément ou à une déviation du complément. Mécanisme du phénomène de Neisser et Wechsberg. Compt. rend. soc. Biol., **1902**, p. 971 u. 973.
Levy, R., Differentialdiagnostische Studien über Pneumokokken und Streptokokken. Virch. Arch., Bd. 187, **1907**.
Liefmann, H., Ueber das Komplement. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 50 (Beiheft), **1911**; cf. auch Liefmann & Stutzer, Berl. klin. Wochenschr., **1910**.
Lipstein, A., Die Komplementablenkung bei bakteriziden Reagenzglasversuchen und ihre Ursache. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 31, 460, **1902**.
Löffler, R., & Abel, R., Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und coliimmuner Tiere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 51, **1896**.
Lüdke, H., Untersuchungen über bacilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, **1905**.
Markl, Die Hemmung der Hämolyse durch Salze. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, **1902**.
— Zur Kenntnis des Mechanismus der künstlichen Immunität gegen Pest. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, **1903**.
Marmann, Untersuchungen über den diagnostischen Wert des bakteriziden Reagensglasversuches bei Typhus. Arch. f. Hyg., Bd. 76, S. 77, **1912**.
Meinicke, E., Jaffé, J., & Flemming, J., cf. Literatur zu A.
Mertens, V. E., Beiträge zur Immunitätsfrage. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 381.
Metschnikoff, E., Sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. Ann. Inst. Pasteur, T. 9, 433, **1895**; cf. auch Literatur zu A.
Much, H., Ueber humorale und leukocytäre Bakterizidine. Jahrb. der Hamb. Staatskr., Bd. 12, **1907**; cf. auch Münch. med. Wochenschr., **1908**, **1909**.
Nadoleczny, Ueber das Verhalten virulenter und avirulenter Kulturen. Arch. f. Hyg., Bd. 37, 277, **1900**.
Neisser, E., Untersuchungen über den Typhusbacillus und das Bact. coli commune. Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 23, 93, **1893**.
Neisser, M., & Shiga, K., cf. Literatur zu A.
Neisser, M., & Wechsberg, F., Ueber eine einfache Methode zur Beobachtung von Schädigungen lebender Zellen und Organismen. Münch. med. Wochenschr., **1900**, S. 1261; cf. auch Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**.
— — Ueber die Wirkungsart bakterizider Sera. Münch. med. Wochenschr., **1901**.
Neufeld, F., Ueber eine spezifische bakteriolytische Wirkung der Galle. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, **1900**.
— Beobachtungen über die Auflösung von Cholerabacillen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 6, **1909**.
Neufeld, F., & Haendel, Beiträge zur Kenntnis verschiedener blutlösender Gifte etc. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, Heft 3, **1908**.
Neufeld, F., & Hüne, Untersuchungen über bakterizide Immunität und Phagocytose nebst Beiträgen zur Frage der Komplementablenkung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, 164, **1907**.
Neufeld, F., & Lindemann, E. A., Beitrag zur Kenntnis der serumfesten Typhusstämme. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 54, Beiheft, S. 229, **1912**.
Nissen, F., Zur Kenntnis der bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 6, 487, **1889**.
Nolf, P., Le mécanisme de la globulolyse. Ann. Inst. Pasteur, T. 14, 656, **1900**.
Nuttall, G., Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 4, 353, **1888**.
Pfeiffer, R., Untersuchungen über das Choleragift. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 393, **1892**.
— Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1894**, S. 898.
— Ueber die Spezifität der Choleraimmunisierung. Ebenda, **1894**, S. 305.
— Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch bakterizide Prozesse. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1, **1894**; cf. auch ebenda Bd. 16, Bd. 19, Bd. 20, **1894/95**.

Pfeiffer, R., Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschrift, **1896**.
— Mode d'action et origine des subst. actives etc., cf. 13. internat. Kongr. f. Hyg., Brüssel **1902**.
— cf. Literatur zu A.
— Beiträge zur bakteriologischen Choleradiagnose nach den im Jahre 1905 gemachten Erfahrungen. Klin. Jahrbuch, Bd. 16, 365, **1906**.

Pfeiffer, R., & Friedberger, E., Ueber das Wesen der Bakterienvirulenz nach Untersuchungen an Choleravibrionen. Berl. klin. Wochenschr., **1902**, S. 581.

Pfeiffer, R., & Issaeff, Ueber die Spezifizität der Choleraimmunisierung. Deutsche med. Wochenschr., **1894**, S. 305.
— — Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, 355, **1894**.

Pfeiffer, R., & Kolle, W., cf. Literatur zu A.
— — Ueber das Wesen der Bakterienvirulenz nach Untersuchungen an Choleravibrionen. Berl. klin. Wochenschr., **1902**, S. 581.

Pfeiffer, R., & Marx, E., Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 27, **1898**; cf. auch Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 31 u. 47.

Pfeiffer, R., & Wassermann, A., Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 56, **1893**.

Pirenne, Y., Recherches sur les alexines et les substances microbicides du sérum normal. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, **1904**.

Radziewsky, Untersuchungen zur Theorie der bakteriellen Infektion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1, **1901**.

Ransom, F., & Kitashima, S., Untersuchungen über die Agglutination der Choleravibrionen durch Choleraserum. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, S. 295.

Richardson, M. W., Studies upon bacteriolysis and typhoid immunity. Journ. of med. research, Vol. 6, **1901**.

Richet, Ch., & Héricourt, Sur un microbe pyogène et septique et sur la vaccination contre ses effects. Compt. rend. acad. science, T. 107, **1888**.

Ruffer, A., Brit. med. journ., **1907**, zit. nach Haendel.

Sachs, H., & Teruuchi, Y., Die Inaktivierung der Komplemente im salzfreien Medium. Berl. klin. Wochenschr., **1907**.

Schlemmer, Ein Beitrag zur Biologie des Typhusbacillus. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, 149, **1911**.

Serkowsky, Prophylaktische Vaccination gegen die Cholera in Lodz. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, **1906**.

Shiga, K., cf. Literatur zu A.

Sobernheim, G., Zur intraperitonealen Infektion der Meerschweinchen. Hyg. Rundschau, **1893**, Nr. 22.
— Experimentelle Untersuchungen über Choleragift und Choleraschutz. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 14, 485, **1894**.
— Untersuchungen über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 20, 438, **1895**.

Stern, R., Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschrift, **1892**, Nr. 37; cf. auch Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 18, **1890**.

Stern, R., & Korte, W., Ueber den Nachweis der bakteriziden Reaktion im Blutserum des Typhuskranken. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, S. 213.

Stevenson, W. F., & Bruce, D., Eine neue Methode, Flüssigkeiten in die Bauchhöhle der Versuchstiere einzuspritzen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 9, 689, **1891**.

Töpfer, H., & Jaffé, J., Untersuchungen über die Beziehungen von Bakterizidie in vitro und im Tierversuch an Typhus- und Paratyphusbacillen mit verschiedenen spezifischen Serumproben. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 52, 393, **1906**.

Trommsdorff, R., Ueber Gewöhnung von Bakterien an Alexin. Arch. f. Hyg., Bd. 39, S. 30, **1901**; cf. auch Bd. 40, sowie Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, **1902**.

Trumpp, J., Das Phänomen der Agglutination und seine Beziehungen zur Immunität. Arch. f. Hyg., Bd. 33, 70, **1898**.

Tsuzuki, M., Zur Frage der Beziehungen zwischen Bakteriotropinen und Bakteriolysinen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, 86, **1910**.

Ulrichs, J., Die bakterizide und agglutinierende Wirkung des Blutserums Typhuskranker. Inaug.-Diss. Halle, **1906**; cf. auch Hyg. Rundschau, **1906**.
van de Velde, Etude sur le mécanisme de la virulence de la staphylocoque pyogène. La Cellule, T. 10, 401, 1894.
Voges, O., zit. nach Friedberger, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**.
Wassermann, A., Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 35, 1893.
— Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 263, **1896**; cf. auch **1902**.
— Mode d'action et origine des substances actives etc. 13. Internat. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. Brüssel **1903**; cf. auch Literatur zu A.
Wechsberg, F., Zur Lehre von der natürlichen Immunität und über bakterizide Heilsera. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 171, **1901**.
— Ueber die Wirkung bakterizider Sera. Wien. klin. Wochenschr., **1901** und **1902**.
Widal, F., & Sicard, Recherches sur les propriétés agglutinantes et bactéricides du sérum des convalescents de fièvre typhoide. Presse médicale, **1896**.
Wiesel, R., Ueber die Wirkung von Blutserum auf die Oxydationsprozesse in Bakterien. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, 194, **1912**.
Wright, A. E., On a method of measuring the bactericidal power of the blood for clinical and experimental uses. Lancet, **1900**, Vol. 2, 1556.
— On the quantitative estimation of the bactericidal power of the blood. Lancet, **1901**, Vol. 1, 609; cf. auch über Antityphusinokulation, Jena **1906**; Studien über Immunisierung, Jena **1909**.

C. Diagnostik mittels Komplementbindung.

Die Komplementbindungsreaktion gehört zu den indirekten Methoden des Antigen- resp. Antikörpernachweises. Man erkennt hierbei die zustandegekommene Antikörperreaktion nicht an einer direkt wahrnehmbaren Veränderung; das Gemisch von Antigen und Antikörper nimmt vielmehr eine neue Eigenschaft an, welche jeder der beiden Komponenten fehlt, — ein mehr oder weniger ausgesprochenes antikomplementäres Vermögen. Zum Nachweis der erfolgten Reaktion benötigen wir also eine dritte Komponente, das Komplement, welches im normalen Serum — relativ reichlich und konstant im Meerschweinchenserum — enthalten ist. Aber auch das Komplement ist kein direkt nachweisbarer Stoff, stellt vielmehr ein Prinzip dar, das wir nur aus seiner Funktion, durch Vermittelung von Ambozeptoren auf Zellen zu wirken, erkennen können. Damit das Phänomen der Komplementbindung einen sinnfälligen Charakter annimmt, sind mithin zwei weitere Agentien, eine Zellemulsion und der korrespondierende Ambozeptor, erforderlich, so daß bei jeder Komplementbindungsreaktion ein Gemisch resultiert, in welchem 5 verschiedene Komponenten interferieren, und das daher für die Beurteilung des Ergebnisses eine größere Anzahl von Kontrollen erfordert*).

Prinzipiell ist es gleichgültig, welche Kombination von Zellen und Ambozeptoren man zum Nachweis der Komplemente benutzt. Auf Grund der Vielheit der Komplemente im Serum könnte man allerdings von vornherein annehmen, daß eine Komplementbindung überhaupt nur dann nachweisbar wäre, wenn für den Komplementnachweis das gleiche System von Antigen und Antikörper dient, welches auch in der ersten Phase**) der Komplement-

*) Das Wesen der Komplementbindungsphänomene lassen wir an dieser Stelle unerörtert, und es sei hierzu nur auf die entsprechenden Kapitel im II. Bande des Handbuches hingewiesen.

**) Wir bezeichnen als „erste Phase" das Zusammenwirken von Antigen, Antikörper und Komplement, als „zweite Phase" den nach Zusatz von Blut und Ambozeptor erfolgenden Vorgang.

bindung interferiert hat. In diesem Falle wäre freilich die Anwendungsmöglichkeit der Komplementbindungsmethode eine recht beschränkte. Wenn aber tatsächlich die Komplementbindungsphänomene der experimentellen Diagnostik ein so weites Gebiet erschlossen haben, so war dies ermöglicht durch die Tatsache, daß bei dem Zusammenwirken von Antigen und Antikörper nicht nur das im speziellen Falle zur Wirkung gelangene Komplement, sondern in der Regel und bei geeigneter Versuchsanordnung sämtliche Komplementfunktionen des Serums ihrer Wirkung beraubt werden. Die Demonstration dieser Tatsache verdanken wir BORDET & GENGOU, und diese Autoren haben auch gleich im Anschluß hieran die Konsequenz für die Praxis gezogen, indem sie die Komplementbindung für die Diagnose von Antikörpern nutzbar machten.

Wenn zum Nachweis der Komplementwirkung bei der Komplementbindungsmethode vorwiegend sogenannte „hämolytische Systeme", d. h. Kombinationen von roten Blutzellen und entsprechenden Ambozeptoren, herangezogen werden, so ist hierfür lediglich die Forderung einer möglichst einfachen und sinnfälligen Methodik maßgebend. Denn die roten Blutkörperchen unterscheiden sich von anderen Zellarten dadurch, daß sie einerseits sehr genau quantitativ dosiert werden können, und daß sie andererseits die durch das Einwirken von Ambozeptor und Komplement eintretende Schädigung markant durch den Austritt des Hämoglobins, durch den Vorgang der Hämolyse, erkennen lassen. Das endgültige Resultat dokumentiert sich daher in einer Farbenreaktion. Bei positiver Komplementbindung gelangt das Komplement nicht mehr zur hämolytischen Wirkung, und die Flüssigkeit erscheint daher nach dem Niedersinken der ungelösten Blutkörperchen mehr oder weniger farblos, resp. beim Aufschütteln der Blutkörperchen deckfarben, bei negativer Komplementbindung ist das Komplement intakt geblieben, übt also die hämolytische Wirkung aus, und die Flüssigkeit erscheint demnach lackfarben-rot.

Da für die Praxis der Komplementbindung wohl ausschließlich die hämolytischen Systeme als Indikatoren in Betracht kommen, erscheint es hinreichend, wenn wir nur diese der Darstellung zugrunde legen. Es sei aber ausdrücklich hervorgehoben, daß grundsätzlich auch andere Systeme zum Nachweis der Komplementbindung herangezogen werden können. So haben bereits PFEIFFER & MORESCHI Komplementbindungsphänomene durch das Ausbleiben der Bakteriolyse in vivo sinnfällig gemacht, von LODE & BALLNER ist der Komplementnachweis bei der Komplementbindung mittels der Bakterizidie in vitro geführt worden, und MUIR & MARTIN haben gezeigt, daß durch die aus spezifischem Antigen und Antikörpern resultierenden Komplexe auch die opsonischen Wirkungen der normalen Sera ihrer Wirkung beraubt werden, während die Opsonine der Immunsera (bakteriotrope Stoffe NEUFELDS) bei diesem Vorgang unbeeinflußt bleiben (vgl. hierzu auch HAENTHJENS).

Auch das Konglutinationsphänomen ist für die Praxis der Komplementbindung an Stelle der Hämolyse herangezogen worden (cf. STRENG, JACOBÄUS, KARVONEN, SIEBERT & MIRONESCU, HECHT, LUGER, PFEILER & WEBER). Nach PFEILER & WEBER kommt der Blutkörperchenkonglutination als Indikator für die stattgehabte Komplementbindung bei der Rotzdiagnose sogar eine gewisse Bedeutung zu*).

I. Allgemeine Methodik der Hämolysinuntersuchung.

Da bei der Komplementbindung die Wirkung der komplementbindenden Antikörper erst durch eine zweite Antikörperreaktion, als welche, wie erwähnt, in der Regel die Funktion hämolytischer Ambozeptoren gewählt wird, zur sinnfälligen Wahrnehmung gelangt, so ist für die Praxis der Methode naturgemäß die Kenntnis der Hämolysine und ihrer methodischen Verwendung von wesentlicher Bedeutung, und es dürfte daher angebracht sein, eine kurze Erörterung

*) Auch mittels des Systems „Kieselsäure-Normalserum" läßt sich nach LANDSTEINER & ROCK Komplementbindung nachweisen.

der bei dieser zweiten Phase des Versuchs in Betracht kommenden Faktoren der eigentlichen Behandlung der Komplementbindungsmethode voraus zu schicken. Denn das hämolytische System stellt gewissermaßen den Indikator dar, und für die Beherrschung der Methode ist daher, wie für chemische Reaktionen, die Bekanntschaft mit den Eigenschaften des Indikators ein unbedingtes Erfordernis. An erster Stelle handelt es sich um die Wahl des hämolytischen Systems, an zweiter Stelle um seine quantitative Bestimmung*).

Die zum Komplementnachweis allgemein übliche Kombination ist: Rinder-, Hammel- oder Ziegenblut — hämolytisches Immunserum vom Kaninchen als Ambozeptor — Meerscheinchenserum als Komplement. Wenn auch gegen die Verwendung anderer hämolytischer Systeme prinzipiell nichts einzuwenden ist, so empfiehlt es sich in der Regel doch, eine von den drei genannten Kombinationen, die sich in der Praxis meist eingebürgert haben, zu verwenden.

Die Frage, welche von den drei genannten Blutarten man benutzen soll, ist zwar in manchen Fällen ohne Bedeutung, aber doch nicht immer gleichgültig. Man hat sich auf Grund der Erfahrungen der Wassermannschen Syphilisreaktion daran gewöhnt, in der Regel Hammelblut zu wählen. Jedoch liegen bei der Wassermannschen Reaktion ganz bestimmte Verhältnisse vor, welche die Wahl des Hammelblutes als angezeigt erscheinen lassen. Von den beiden bei der Wassermannschen Reaktion zusammenwirkenden Reagentien, dem Organextrakt und dem menschlichen Blutserum, übt nämlich die eine, der Organextrakt, oft an und für sich in mehr oder minder großen Mengen eine antikomplementäre Wirkung aus. Da es nun für die Beurteilung des Ergebnisses ein notwendiges Erfordernis ist, eine etwaige Summation zweier an und für sich antikomplementärer Faktoren auszuschließen, so ist man mit Recht bestrebt, die Versuchsanordnung so zu gestalten, daß dem zu untersuchenden menschlichen Patientenserum eine antikomplementäre Funktion nicht zukommt. Die antikomplementäre Wirkung normaler Sera gegenüber einem bestimmten lytischen System ist aber, wie die Untersuchungen von Pfeiffer & Friedberger, Sachs, Bordet & Gay gezeigt haben, in der Regel ihrem Gehalt an hämolytischen Ambozeptoren für die betreffende Blutart in gewissen Grenzen umgekehrt proportional. Nun enthält das menschliche Serum mehr oder weniger reichliche Mengen von Ambozeptoren für Hammelblut, in geringerem Maße auch für Ziegenblut, aber nicht für Rinderblut. Daher kommt es, daß eine antikomplementäre Wirkung des Menschenserums bei Verwendung von Rinderblut relativ häufig in Erscheinung tritt, während sie bei Verwendung von Hammelblut zu den Seltenheiten gehört, indem das Menschenserum sogar durch seinen Gehalt an hämolytischen Normalambozeptoren meist die Hämolyse von Hammelblut nicht unerheblich beschleunigt. Bei der Wassermannschen Reaktion werden daher gerade durch die Verwendung von Hammelblut einwandfreie Ergebnisse gewährleistet, wobei allerdings schwache Reaktionen larviert werden können.

Wenn es sich also um den Nachweis von Antigen oder Antikörper in solchen Blutseris handelt, welche an und für sich hämolytische Ambozeptoren für Hammelblut enthalten (z. B. Nachweis von Antikörpern im Kaninchen- oder Menschenserum), so kann trotz negativer Reaktion bei Verwendung von Hammelblut (vergl. hierzu Weinberg, „technique rationnelle") der Nachweis durch Verwendung von Rinderblut noch immer möglich sein, da hierbei die Verstärkung der Hämolyse fortfällt, die Bedingungen für die Komplementbindung aber die gleichen sind. Man wird also dann, wenn es sich um die Aufdeckung schwacher Reaktionen handelt und solche Serumarten, welche die Hammelbluthämolyse verstärken, als Antigen- oder Antikörperträger zur Verwendung gelangen, durch die Wahl des Rinderblutes die Methode verfeinern, aber andererseits um so mehr etwaige antikomplementäre Wirkungen der Komponenten zu berücksichtigen haben.

Eine Störung kann allerdings bei Verwendung von Rinder-, Hammel- oder Ziegenblut dann entstehen, wenn sich in dem auf Komplementbindung zu prüfenden Gemisch Komponenten befinden,

*) In systematischer Weise sind die Hämolysine im 2. Bande dieses Handbuches behandelt.

welche Rinder-, Hammel- oder Ziegeneiweiß enthalten (z. B. Nachweis von bakteriellen Antigenen oder Antikörpern beim Rind etc.). In diesem Falle entsteht nämlich außer dem zu analysierenden ein zweiter Komplex von Antigen und dem im hämolytischen Immunserum enthaltenen Antikörper, durch den allerdings eine wesentliche Komplementbindung insofern im allgemeinen nicht mehr hervorgerufen werden wird, als das hämolytische Immunserum ja erst gleichzeitig mit den Blutkörperchen zugesetzt wird und in diesem Falle meist die hämolytische Wirkung einer etwaigen Komplementbindung zuvorkommt. Außerdem kann man sich dabei auch durch die schon aus diesem Grunde stets wünschenswerte Verwendung hochwertiger hämolytischer Ambozeptorsera schützen, da so kleine Antiserummengen erfahrungsgemäß Komplementbindung nicht mehr bewirken.

Andererseits kann ein negatives Resultat vorgetäuscht werden, wenn es sich um den Nachweis von Rinder-, Hammel- oder Ziegenantigen handelt, also mit entsprechenden Antiseris gearbeitet wird. Diese durch die entsprechenden Sera erzeugten Antisera können nämlich, wie bereits die Untersuchungen von v. Dungern, Tchistovitch, Morgenroth u. a. gezeigt haben, auch hämolytische Ambozeptoren enthalten und so durch einen ungebührlichen Ambozeptorüberschuß eine eingetretene Komplementbindung larvieren. Mit der Interferenz hämolytischer Ambozeptorwirkungen durch das Antiserum muß man aber nach neueren Erfahrungen auch in anderen Fällen rechnen, nachdem die Untersuchungen von Forssman, Orudschiew, Rothacker, Morgenroth gezeigt haben, daß bei der Immunisierung mit Organen, Bakterien, Tumormaterial heterologe Ambozeptoren für Hammelblut und Ziegenblut in nicht unbeträchtlicher Menge gebildet werden können. In solchen Fällen wird man die hämolytische Ambozeptorwirkung durch Verwendung von Rinderblut vermeiden. Sonst kommen auch andere hämolytische Systeme in Betracht. Nach unserer Erfahrung eignet sich besonders Schweineblut in Verbindung mit dem von Kaninchen gewonnenen hämolytischen Immunserum unter Verwendung von Meerschweinchenserum als Komplement oder auch die bereits von Neisser & Sachs angegebene Kombination Meerschweinchenblut, Immunambozeptor von Kaninchen, Kaninchenkomplement*).

Neisser & Sachs hatten ursprünglich die Methodik dadurch zu vereinfachen gesucht, daß sie die Verwendung normaler Hämolysine empfehlen zu sollen glaubten. Aber ganz abgesehen davon, daß die Dosierung des hämolytischen Systems hierbei nicht so exakt sein kann, wie bei den hämolytischen Immunseris, bei denen eine getrennte Titrierung von Ambozeptor und Komplement ermöglicht wird, hat sich die Verwendung der normalen Hämolysine schon deshalb nicht als zweckmäßig erwiesen, weil die antikomplementäre Wirkung der verschiedenartigsten Stoffe, wie besonders Uhlenhuth gezeigt hat, gegenüber normalen Hämolysinen meist bedeutend stärker zum Ausdruck gelangt, als gegenüber immunisatorisch erzeugten. Und um die durch das Zusammenwirken von Antigen und Antikörper bedingte Komplementbindung einwandsfrei in Erscheinung treten zu lassen, ist es natürlich ein wichtiges Postulat, daß die beiden Komponenten an und für sich möglichst der antikomplementären Wirkung entbehren.

Sollen zu bestimmten Zwecken Normalhämolysine Verwendung finden, so ist zu beachten, daß sich nicht alle ohne weiteres für Komplementbindungs-

*) In dem letztgenannten Falle ist Meerschweinchenserum als Komplement zu vermeiden, da das hämolytische Immunserum für Meerschweinchenblut spezifisch ist und das Meerschweinchenserum daher durch seinen Antigengehalt unter Umständen die Hämolyse hemmen kann.

versuche eignen (so z. B. Ziegenserum, Rinderserum, Hundeserum etc., vgl. Muir & Martin, Römer, Rose, Sachs). Als brauchbar erprobt sind die Normalhämolysine des Kaninchen- (Neisser & Sachs) und Schweineserums (Sachs) für Hammelblut. In diesem Zusammenhange sei auch auf Beobachtungen Moreschis verwiesen, denen zufolge bei Verwendung von Antiserum, das vom Kaninchen gewonnen ist, Komplementbindung bei Komplettierung durch Vogelserum nur dann zustande kommt, wenn der hämolytische Ambozeptor vom Kaninchen, aber nicht, wenn er von Vögeln stammt. Auch sei erwähnt, daß nach Moreschi Antisera von Vögeln Säugetierkomplement nicht zu binden vermögen.

Es mögen diese Beispiele genügen, darauf hinzuweisen, daß unter Umständen, und besonders dann, wenn der Antikörper in der ersten Phase von einer Tierart stammt, welche von der den hämolytischen Ambozeptor liefernden Species mehr oder weniger weit entfernt ist, der Nachweis der Komplementbindung von der Wahl des Komplements oder des hämolytischen Ambozeptors sehr wesentlich abhängig sein kann. Für die Praxis ergibt sich, daß in schwierigen Fällen unter Umständen die am besten zur Komplementwirkung geeignete Serumart erst erprobt werden muß.

Wenden wir uns nun der Gewinnung und Verwendung der einzelnen Komponenten der hämolytischen Kombination zu, so ist folgendes zu bemerken.

1. Die Blutaufschwemmung. Das Blut gelangt als Suspension in isotonischer (0,85-proz. Kochsalzlösung) zur Anwendung*). Die Blutaufschwemmung wird in der Regel 5-proz. (gelegentlich auch 8—10-proz. bei zu geringer Dichte) hergestellt und muß frei von Serumbestandteilen sein, da letztere teils befördernd, teils hemmend auf die Hämolyse einwirken können.

Zu diesem Zwecke wird eine abgemessene Menge defibrinierten Blutes zweckmäßig mit dem 10—20-fachen Volumen Kochsalzlösung gemischt und zentrifugiert. Mit dem Blutsediment wird der Vorgang noch zweimal wiederholt, und sodann erfolgt Aufschwemmung auf das 20-fache des ursprünglichen Blutvolumens**). Die Blutaufschwemmungen können bei sorgfältigem Lagern auf Eis 2—3 Tage lang aufbewahrt werden. Nach Armand-Delille & Launoy kann man durch Zusatz von 2 Prom. Formol (5 ccm Blut + 0,1 ccm 10-proz. Formol) die Blutkörperchen derart stabilisieren, daß sie sich etwa 3 Wochen auch bei Zimmertemperatur (unter öfterem Schütteln) gebrauchsfähig erhalten (vgl. hierzu auch Bernstein & Kaliski, v. Eisler, Landsteiner & Prasek)***).

2. Der Ambozeptor. Als Ambozeptor benutzt man das inaktivierte ($^1/_2$ Stunde auf 55° erhitzte) Serum, in der Regel von Kaninchen, die mit der entsprechenden Blutart (Hammelblut etc.) vorbe-

*) Für Hunde- und Pferdeblut wird eine stärkere Salzkonzentration (0,95 Proz.) empfohlen (cfr. hierzu Morgenroth).

**) Nach Atkin werden gründlich gewaschene Pferdeblutkörperchen (und auch andere Blutarten) bei 1-proz. Aufschwemmung in physiol. NaCl-Lösung häufig spontan agglutiniert (beim Schütteln Hämolyse). Zur Vermeidung dieser Spontanagglutination empfiehlt Atkin indifferente Zusätze (Serum, Bouillon, Kaliumoxalat, Natriumcitrat), insbesondere Zusatz von 0,2 ccm 1-proz. Natriumcitratlösung auf 100 ccm 1-proz. Blutaufschwemmung.

***) Von dem pharmazeutischen Institut L. W. Gans in Frankfurt a. M. werden präparierte Hammelblutaufschwemmungen in den Handel gebracht, die beim Aufbewahren ohne besondere Kautelen längere Zeit haltbar sind, und die wir für die Wassermannsche Reaktion durchaus brauchbar gefunden haben.

handelt sind. Eine zweimalige Injektion (20—30 ccm peritoneal, 1—5 ccm intravenös) genügt in der Regel.

Der Ambozeptor hält sich beim sterilen Aufbewahren im Eisschrank äußerst lange, erforderlichenfalls ist eine mehrmalige Erhitzung auf 55° zu empfehlen. Noch sicherer wird die Konservierung der Ambozeptoren beim Aufbewahren im gefrorenen Zustande garantiert*). Nach Stökel eignet sich auch das von S. Fränkel & Elfer angegebene Verfahren der Serumtrocknung mittels Glaubersalz zum Konservieren hämolytischer Immunsera. Man verfährt in der bei der Besprechung der Agglutination bereits erörterten Weise (1 ccm Serum + 0,7—1 g geglühtes Natriumsulfat = Trockenserum + 100 ccm Aq. dest. = 100-fache Verdünnung).

3. Das Komplement. Als Komplement kommt fast ausschließlich Meerschweinchenserum zur Anwendung. Das Komplement stellt die labilste Komponente dar und ist beim Aufbewahren auf Eis in der Regel nur 1—2, höchstens 3 Tage lang haltbar.

Zum Zwecke der Konservierung eignet sich am besten das im Frankfurter Institut seit langer Zeit übliche Verfahren der Aufbewahrung des Serums im gefrorenen Zustande (vgl. Morgenroth)**).

Nach Friedberger kann man auch das Komplement durch eine erhöhte Salzkonzentration längere Zeit konservieren. Es empfiehlt sich hierbei, in dem Serum 8 Proz. Kochsalz in fester Form zu lösen, so daß das Serum durch einfaches Verdünnen mit 9 Teilen destillierten Wassers gebrauchsfähig wird. Größere praktische Erfahrungen liegen über diese Konservierungsart nicht vor. Versuche, die Komplemente durch Eintrocknen der Sera zu konservieren, was nach Friedberger bis zu einem gewissen Grade gelingt, scheinen bisher den Erwartungen für die Praxis nicht entsprochen zu haben.

Für die Dosierung der Reagentien ist die zur Verwendung gelangende Menge der Blutkörperchensuspension maßgebend. In der Regel wird je 1 ccm Blutaufschwemmung benutzt, und das Gesamtvolumen beträgt dann bei den üblichen hämolytischen Versuchen 2,0 bis 2,5 ccm, unter Umständen, wenn es sich um Versuche zu Komplementbindungsreaktionen handelt, in denen jede einzelne Komponente in gleichem Volum teilnehmen soll, auch 5 ccm***).

Mangel an Material oder ökonomische Gründe können zu dem Wunsche führen, mit geringeren Mengen zu arbeiten. Wenn auch damit die Exaktheit naturgemäß verringert wird, so steht nach unseren Erfahrungen einer Reduktion der Blutmenge auf 0,5 ccm nichts im Wege. Selbst 0,25 ccm Blutaufschwemmung beeinträchtigen bei Verwendung jeder Komponente in gleichem Volumen das Ergebnis praktisch-diagnostischer Untersuchungen bei erprobter Anordnung nicht, wie wir uns durch mehrjährige dementsprechende Vornahme der Wassermannschen Syphilisreaktion überzeugen konnten. Immerhin möchten wir in anderen Fällen nicht empfehlen, weniger als 0,5 ccm Blutsuspension zu verwenden. Eine Herabminderung unter 0,25 ccm glauben wir nur bei dringender Notwendigkeit in Ausnahmefällen anraten zu dürfen.

Nach Weidanz (cf. auch Uhlenhuth & Weidanz) kann man bei Anwendung kleinster Flüssigkeitsmengen für Komplementbindungsversuche noch

*) Von einer Reihe von Fabrikationsstätten werden Ambozeptoren, insbesondere für Hammelblut in den Handel gebracht, teils in flüssigem Zustande, teils als Trockenpräparate, die dann mit dem 10-fachen Gewichtsvolumen destillierten Wassers aufzulösen sind, oder auf Filtrierpapier in bereits dosierten Mengen angetrocknet.

**) Von der Firma F. & M. Lautenschläger in Berlin wird der für diesen Zweck geeignete, nach den Angaben von Morgenroth hergestellte Apparat „Frigo" in den Handel gebracht.

***) Es ist durchaus erwünscht, bei allen Titerangaben über Komplementbindung die benutzte Blutmenge zu erwähnen. Im folgenden beziehen sich Zahlenwerte, wenn nicht anders vermerkt, stets auf das Arbeiten mit 1 ccm 5(—8) Proz. Blutaufschwemmung.

mit je 0,05 ccm arbeiten und dazu zweckmäßig sog. „Thermometerpipetten“ (0,1 ccm in 100 Teile) benutzen.

Selbst in Kapillaren lassen sich natürlich entsprechend dem von Wright geübten Vorgang hämolytische Versuche ausführen, indem man mit einem willkürlich markierten Maßstab des Kapillarendes die Abmessungen vornimmt, die Komponenten auf dem Objektträger oder Uhrgläschen mischt und die verschiedenen Mischungen dann in einer Kapillarstange unter Einschaltung von Luftbläschen aufnimmt. Jedoch erscheint das Verfahren in dieser Form für Komplementbindungsversuche wegen der durch das Nachfüllen von Blut und Ambozeptor resultierenden Kompliziertheit wenig empfehlenswert. Carnwarth (cf. auch Uhlenhuth & Weidanz) hat jedoch besondere Kapillaren für die Komplementbindung angegeben, in denen nur eine Mischung aufgesaugt wird. Im allgemeinen wird man im Interesse möglichster Genauigkeit und auch zur Verhütung einer erhöhten Beeinflussung durch die umgebende Glaswandung mit größeren Mengen in kleineren oder größeren Reagenzgläsern arbeiten und hierfür fast stets genügend Material zur Verfügung haben.

Was nun die Einstellung des hämolytischen Systems betrifft, so kann man entweder mit einer stets gleichbleibenden Komplementmenge arbeiten und jedesmal den Ambozeptor titrieren oder aber eine bestimmte Ambozeptormenge als Testdosis festlegen und für diese jedesmal den zur kompletten Hämolyse*) erforderlichen Komplementbedarf bestimmen.

Der erste Weg bietet insofern einen Vorteil, als er es erlaubt, den Komplementbindungsversuch bereits zu beginnen, bevor das Ergebnis der Ambozeptoreinstellung vorliegt, und hat sich bei der Wassermannschen Reaktion gut bewährt. Im allgemeinen halten wir es jedoch für rationeller, mit einer einheitlichen Ambozeptordosis zu arbeiten und jedesmal die zu verwendende Komplementdosis zu bestimmen. Denn der Komplementgehalt der verschiedenen Meerschweinchensera schwankt, während die Stärke des Ambozeptors, der lange Zeit unverändert als Reagens dienen kann, eine in weiten Grenzen recht konstante Größe darstellt, wenn sie auch von der Individualität des Meerschweinchenserums beeinflußt wird (cf. Scheller und Goldschmidt). Bei diesem Vorgehen kommen wiederum zwei Möglichkeiten in Betracht. Wie bereits durch die Untersuchungen von v. Dungern, Gruber, Morgenroth und Sachs bekannt ist, wird in gewissen Grenzen mit der Zunahme der Ambozeptordosis die zur kompletten Hämolyse erforderliche Komplementmenge geringer und umgekehrt. Man kann also denselben Grad der Hämolyse erzielen durch die Kombination von viel Ambozeptor mit wenig Komplement einerseits und von wenig Ambozeptor mit viel Komplement andererseits. Da jedoch die Untersuchungen von Morgenroth & Sachs, sowie diejenigen von Pfeiffer und Moreschi gezeigt haben, daß die antikomplementären Wirkungen bei geringer

*) Beim Ablesen der Resultate von hämolytischen Versuchen sind zwei Grenzwerte zu unterscheiden. Bei der „kompletten Hämolyse“ sind sämtliche Blutkörperchen gelöst; ein Blutsediment ist nicht vorhanden, und die Flüssigkeit ist auch beim Schütteln klar — durchsichtig und lackfarben — rot. „Spur Hämolyse“ bedeutet den geringsten Grad der wahrnehmbaren Zellzerstörung: fast alle Blutkörperchen sind ungelöst am Boden des Reagenzglases, die darüber stehende Flüssigkeit ist nur sehr wenig diffus gerötet, oder es befindet sich über dem Blutkörperchensediment eine schmale Zone intensiverer Rötung. Für die zwischen kompletter und geringster Hämolyse liegenden Grade partieller hämolytischer Wirkung erscheint es für die Zwecke praktischer Diagnostik hinreichend mit den Bezeichnungen „fast komplette — starke — mäßige — wenig Hämolyse“ abzustufen. Eine kolorimetrische Bestimmung des gelösten Hämoglobins in Prozenten der gesamten Blutmenge dürfte wohl nur bei besonderen theoretischen Fragestellungen in Betracht kommen, und wir begnügen uns daher, in dieser Hinsicht auf die Darstellung von Madsen im Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung zu verweisen. Ebenso ist für die Praxis kaum von Bedeutung, bei partieller Hämolyse den Rest ungelöster Blutkörperchen quantitativ zu bestimmen, wofür Finkelstein besondere Gefäße mit angeschmolzenen, graduierten, dünnen Röhrchen angegeben hat, in denen nach dem Zentrifugieren die Höhe der Blutkörperchensäule abgemessen wird.

Ambozeptordosis in der Regel markanter in Erscheinung treten, obwohl hierbei eine größere Komplementmenge zur Aktivierung erforderlich ist, so empfiehlt es sich, bei der Komplementbindungsmethode mit kleinen Mengen des hämolytischen Ambozeptors zu arbeiten.

Wir verfahren bei der Einstellung des hämolytischen Systems (cf. hierzu NEISSER & SACHS, RICKMANN) folgendermaßen:

Absteigende Mengen des hämolytischen Ambozeptors (in gleichem Volumen) werden mit je 1 ccm 5-proz. Blutaufschwemmung und je 0,1 ccm Meerschweinchenserums*) als Komplement 2 Stunden bei 37° digeriert. Diejenige kleinste Ambozeptormenge, welche dabei gerade noch komplette Hämolyse bewirkt, wird nach dem Vorgang von MORGENROTH & SACHS als „Ambozeptoreinheit" bezeichnet. Die Ambozeptoreinheit soll in der Regel 0,002 ccm nicht übersteigen, was schon deshalb zweckmäßig erscheint, weil dann eine etwaige störende Komplementbindung durch Vermittelung eines im Reaktionsgemisch vorhandenen homologen Antigens nur selten eintreten dürfte. Als Testdosis für Komplementbindungsversuche werden 2 ($1^1/_2$—3) Ambozeptoreinheiten gewählt. Jedem Komplementbindungsversuch muß dann die Einstellung des zu verwendenden Komplements vorangehen (vgl. hierzu insbesondere SCHELLER und GOLDSCHMIDT). Man mischt zu diesem Zweck je 1 ccm 5-proz. Blutaufschwemmung mit der Testdosis des Ambozeptors und absteigenden Mengen des Komplements (in gleichem Volumen). Von der sich ergebenden minimalen komplett lösenden Menge wählt man wiederum das doppelte Multiplum**) als Testdosis für die Komplementbindungsversuche***). Man hat dabei Sorge zu tragen, daß das Gesamtvolumen mit dem im anschließenden Komplementbindungsversuch vorhandenen übereinstimmt, zumal die Komplementwirkung nicht nur von der absoluten Menge, sondern auch von der Konzentration beeinflußt wird (cf. hierzu insbesondere KISS, SCHELLER, LIEFMANN & ANDREEW, UNGERMANN & KANDIBA, FRÄNKEL, CONRADI u. a.).

Es soll die hier besprochene Art des Vorgehens nicht als die unter allen Umständen allein geeignete bezeichnet werden. In vielen Fällen wird man mit einer fixierten Komplementmenge und jedesmaliger Einstellung des Ambozeptors auskommen, besonders wenn es sich um starke Antiserumwirkungen handelt und nur grobe Ausschläge zur Verwertung gelangen. Nach unseren Erfahrungen empfiehlt es sich dann im allgemeinen (bei 1 ccm Blutaufschwemmung) mit 0,05 ccm ($^1/_2$.0,1 oder $^1/_3$.0,15) Meerschweinchenserum zu arbeiten und ein 3—4-faches Multiplum der Ambozeptoreinheit zu verwenden. Handelt es sich aber um den Nachweis geringfügiger Antikörperwirkungen mittels Komplementbindung, so erscheint die Titration des Komplements in dem oben erörterten Sinne ratsam.

---

*) Die Menge von 0,1 ccm Meerschweinchenserum hat sich für 1 ccm Blutaufschwemmung allgemein als zweckmäßig erwiesen. Sie stellt fast stets einen Komplementüberschuß dar, kann aber zuweilen durch einen Ambozeptorgehalt bereits an und für sich hämolytisch wirken. Daher muß die Reihe immer mit einem Röhrchen schließen, das nur Blut und Meerschweinchenserum enthält. Nur selten ist die hämolytische Wirkung so stark, daß sie die Verwendung des Meerschweinchenserums erschwert oder ausschließt. Gelangt Kaninchenserum als Komplement zur Anwendung, so sind für manche Blutarten (z. B. Rinderblut) größere Dosen erforderlich. Als allgemeine Regel kann für Ambozeptorbestimmungen die Verwendung möglichst großer Serummengen, d. h. solcher, welche an und für sich nicht hämolytisch wirken, als Komplement gelten (Einstellung des komplettierenden Serums auf hämolytische Wirkung bei unbekannten Kombinationen!). Allerdings sollen größere Dosen als 0,3—0,4 ccm nicht herangezogen werden, um antagonistische Funktionen eines stark serumhaltigen Milieus zu vermeiden.

**) Ein gewisser Ueberschuß von Ambozeptor und Komplement ist anzuraten, um einerseits der Abschwächung des Komplementes während der ersten Phase des Komplementbindungsversuches, andererseits etwaiger Eigenhemmung der Komponenten vorzubeugen.

***) Wenn es sich um den Nachweis äußerst minimaler Antigen- oder Antikörpermengen mittels Komplementbindung handelt, so wird man sich gelegentlich zum Zwecke der Verschärfung der Reaktion mit dem $1^1/_2$-fachen Multiplum begnügen dürfen.

Die Beurteilung des Ergebnisses hämolytischer Versuche erfolgt im allgemeinen nach 2-stündigem Aufenthalt der Versuchsröhrchen im Brutschrank bei der für die hämolytische Wirkung günstigen Temperatur von 37—40°. Es steht nichts im Wege, die Versuchsreihen sodann über Nacht im Eisschrank aufzubewahren, wobei die eintretende Sedimentierung der ungelösten Blutkörperchen der Beurteilung in mancher Hinsicht zu Hilfe kommt. Während des Aufenthaltes im Brutschrank empfiehlt es sich, die Reagenzgläser wiederholt, wenigstens in $^1/_2$-stündigen Intervallen gut durchzuschütteln, besonders wenn Neigung zur Agglutination vorhanden ist, und den Verlauf der Hämolyse zeitlich zu verfolgen.

Um die Versuchszeit abzukürzen, kann man den hämolytischen Versuch auch im Wasserbade bei 37° vornehmen. Durch die raschere Erwärmung des Inhalts wird hierbei das Endresultat meist schon nach $^1/_2$—1-stündigem Verweilen erreicht. Man kann sich hierfür gewöhnlicher oder mit Thermoregulierungsvorrichtung versehener Wasserbäder bedienen. Um den Verlauf der Hämolyse ohne Herausnahme der Reagenzglasgestelle beobachten zu können, ist von Weidanz ein durchsichtiger Brutschrank, in welchem die Reagenzgläser mittels besonderer Vorrichtung aufgehängt werden, angegeben worden (bei der Firma F. & M. Lautenschläger erhältlich). Besondere Wasserbäder für hämolytische Versuche sind ferner von G. Meier empfohlen und von Liefmann angegeben worden (durch F. & M. Lautenschläger zu beziehen).

II. Allgemeine Methodik der Komplementbindungsreaktionen.

Bei der eigentlichen Komplementbindungsreaktion kommen außer den drei Komponenten des hämolytischen Systems noch zwei Faktoren hinzu, von denen der eine seiner Herkunft nach bekannt, der andere durch die Reaktion mit dem ersteren charakterisiert werden soll. Es handelt sich also hier um das auch bei allen übrigen Antikörperreaktionen in Betracht kommende Zusammenwirken von Antigen und Antikörper. Sollen in einer Flüssigkeit bestimmte Antigene nachgewiesen werden, so müssen wir ein uns nach Herkunft und Wirkung bekanntes Antiserum in Händen haben, und umgekehrt ist für den Antikörpernachweis die Verfügung über das entsprechende Antigen erforderlich.

Es ist im allgemeinen gleichgültig, ob man, dem in der Wassermannschen Schule und bei der Serodiagnostik der Syphilis üblichen Vorgang folgend, jede der 5 an der Reaktion teilnehmenden Komponenten in gleichem Volumen in das Reaktionsgemisch einführt, so daß bei Verwendung von 1 ccm 5-proz. Blutaufschwemmung ein Gesamtvolumen von 5 ccm resultiert, oder ob man das Volumen nach sonstigen zweckmäßig erscheinenden Gesichtspunkten reguliert. Eine Forderung ist nur darin zu erfüllen, daß das Gesamtvolumen einerseits in der ersten, andererseits in der zweiten Phase des Versuchs in allen Versuchsröhrchen, d. h. sowohl im Hauptversuch, wie in dazu gehörigen Kontrollversuchen gleich sein muß.

In manchen Fällen dürfte es sich sogar empfehlen, die Verhältnisse so zu gestalten, daß das Volumen in der ersten Phase und nach dem Zusatz von Blut und Ambozeptor nicht allzusehr divergiert. Auf Grund der Untersuchungen von Bordet & Gay dürfen wir nämlich annehmen, daß es antagonistische Funktionen gibt, welche die Komplementbindungsvorgänge behindern, und die durch eine Konzentrationsverminderung mehr oder weniger abgeschwächt werden. Wenn daher das Volumen in der ersten und zweiten Phase erhebliche Verschiedenheiten aufweist, so sind die Bedingungen für die eigentliche Komplementbindung ungünstigere als diejenigen für die Wirkung des freigebliebenen

Komplements auf die ambozeptorbeladenen Blutkörperchen. Auf Grund dieser Ueberlegung kann es sich also empfehlen, Blut und Ambozeptor in möglichst geringen Volumen zuzusetzen. Andererseits kann aber auch stärkere Konzentration in der ersten Phase bei gleichem Volumen in der zweiten die Komplementbindung steigern (cf. SATTA & DONATI).

Daß die Reihenfolge der Zusätze nicht gleichgültig ist, erscheint von vorneherein selbstverständlich. Durch eine Reihe von Untersuchungen (MORESCHI, MICHAELIS & FLEISCHMANN, BROWNING & SACHS, LIEFMANN, ROSE u. a.) sind zudem die experimentellen Belege hierfür erbracht worden. Man mischt daher entsprechend dem allgemein üblichen Vorgehen zuerst Antigen, Antiserum und Komplement und fügt nach 1—$1^1/_2$-stündigem Aufenthalt bei 37 ^{0}*) Blut und Ambozeptor hinzu **).

Der Komplementzusatz erfolgt zweckmäßig sofort nach dem Einfüllen von Antigen und Antiserum, da, wie sich aus neueren Untersuchungen von DEAN ergibt, der Grad der Komplementbindung eine nicht unerhebliche Abschwächung erfahren kann, wenn man die Gemische von Antigen und Antikörper vor dem Komplementzusatz eine Zeitlang stehen läßt. Es ist immerhin möglich, daß es sich mit Rücksicht hierauf sogar empfiehlt, das Komplement in der ersten Phase nicht zum Schluß zuzufügen, sondern seine Zugabe zwischen Antigen und Antikörper einzuschalten. Ob eine derartige Forderung für die Methodik berechtigt ist, darüber werden erst weitere Erfahrungen entscheiden können.

Es erscheint ferner empfehlenswert, das Zeitintervall vor dem Blutzusatz nicht zu kurz zu bemessen und im allgemeinen auf 1—$1^1/_2$ Stunden auszudehnen, obgleich in manchen Fällen eine kürzere Zeit hinreichen mag. Man muß hierbei berücksichtigen, daß selbst bei gleichem absoluten Komplementbindungsvermögen die Reaktionsgeschwindigkeit variieren kann. Auf die Bedeutung der Avidität bei der Komplementbindung ist von Anfang an (cf. insbesondere die Arbeiten aus der WASSERMANNschen Schule, CITRON etc.) hingewiesen worden. Denn da es sich beim Endresultat um die Konkurrenz zweier komplementbindender Systeme (Antigen—Antikörper, Blut—hämolytischer Ambozeptor) handelt, spielt naturgemäß die gegenseitige Avidität eine ganz bedeutsame Rolle. Besonders instruktiv sind hierfür die Untersuchungen von AMIRADZIBI & BAECHER, welche als Maß der Avidität „die Zeit, in welcher ein Serum mit dem Antigen das Maximum seiner Wirkung, d. h. Komplementablenkung durch die kleinste Serumdosis, bei der sie überhaupt noch zustande kam, erreicht hatte“, formulieren. Sie konnten tatsächlich beim Vergleich verschiedener Sera bei zeitlicher Beobachtung trotz identischen Endtiters recht erhebliche Unterschiede beobachten und fanden besonders bei älteren Antiseris die Avidität vermindert ***).

Die Komplementbindung ist in der Regel von den quantitativen Verhältnissen, oft in ziemlich engen Grenzen, abhängig. Sowohl ein Ueberschuß von Antigen (FLEISCHMANN & MICHAELIS, MORESCHI u. a.), als auch ein Ueberschuß von Antiserum (NEISSER & SACHS, MO-

---

*) Auch in der Kälte (0 ^{0}) tritt Komplementbindung ein (LIEFMANN, GUGGENHEIMER, NEUFELD & HAENDEL, SATTA & DONATI). Vorteile scheinen aber bei der spezifischen Komplementbindung aus der für die WASSERMANNsche Reaktion unter Umständen günstigen Temperaturniedergang nicht zu resultieren.

**) Werden, wie es bei uns die Regel ist, nicht ambozeptorbeladene Blutkörperchen verwendet, sondern Ambozeptor und Blut sukzessive zugefügt, so ist die für die Komplementbindung zur Verfügung stehende Zeit noch etwas verlängert, indem der Wirkung des hämolytischen Komplements die Verankerung des hämolytischen Ambozeptors erst vorangehen muß.

***) Man wird bei der Avidität der Antisera zwei Funktionen zu unterscheiden haben, einmal die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper, dann aber die Schnelligkeit, mit welcher der Komplex von Antigen und Antikörper Komplementschwund herbeiführt.

reschi*) kann die Komplementbindung verhindern. Es ergibt sich daher, daß die Komplementbindungsmethode ebenso, wie andere Immunitätsreaktionen, stets in Reihenversuchen ausgeführt werden soll.

Nur kann man hierbei nicht als allgemeine Regel, wie bei der Agglutination und Bakteriolyse, den Grundsatz aufstellen, daß absteigende Antiserummengen mit der gleichen Antigendosis digeriert werden. Vielmehr sind zwei Möglichkeiten vorhanden, entweder das Digerieren absteigender Antigenmengen mit einer gleichbleibenden Antiserumdosis oder der umgekehrte Vorgang. Für den Antigennachweis ist der erstere Modus der wohl allgemein bevorzugte**). Andererseits ergibt sich aber für den Antikörpernachweis nicht ohne weiteres als Versuchsanordnung das Arbeiten mit absteigenden Antiserummengen und gleichbleibender Antigendosis. Es ist vielmehr eine Erfahrungstatsache, daß in manchen Fällen die zur Komplementbindung geeignete Antiserummenge nicht unter ein gewisses Maß reduziert werden kann und sich die differente Reaktionsstärke verschiedener Antisera mehr durch die Antigendosen, welche zur positiven Reaktion noch hinreichen, dokumentiert, als durch die minimalen Antiserummengen, welche noch Komplementbindung ergeben. Es kann daher, wie noch besprochen werden wird, auch beim Antikörpernachweis von Vorteil sein, mit absteigenden Antigenmengen zu arbeiten.

Im allgemeinen empfiehlt es sich, Komplementbindungsversuche in 2 Parallelreihen auszuführen, von denen die eine lediglich absteigende Mengen der variierenden Komponente, die andere außerdem den Zusatz der gleichbleibenden Komponente enthält. Beide Reihen werden mit der als Testdosis ermittelten Komplementmenge digeriert.

Eine andere Methode der Ausführung der Komplementbindungsreaktion, die von Muir & Martin, sowie Browning beschrieben und geübt wird, besteht darin, daß man absteigende Komplementmengen mit gleichen Dosen Antigens und Antiserums digeriert. Man richtet hierbei die Anordnung so ein, daß die geringste Komplementmenge der sich aus der Komplementeinstellung ergebenden minimalen hämolytischen Dosis entspricht, und bestimmt dann die Anzahl der hämolytischen Komplementdosen, welche durch das Gemisch von Antigen und Antikörper verbraucht werden. In Kontrollversuchen werden einerseits Antigen, andererseits Antikörper mit den gleichen absteigenden Komplementmengen digeriert. Der etwaige Komplementverbrauch, welchen diese Kontrollserien aufweisen, wird von dem sich im Hauptversuch ergebenden Komplementschwund in Abzug gebracht. Will man bei dieser Anordnung noch die Antigen- oder Antikörpermenge variieren, so ergibt sich für jede zu wählende Dosis eine besondere Reihe mit absteigenden Komplementmengen. Von Browning und seinen Mitarbeitern wird dieses Verfahren bei der Ausführung der Wassermannschen Reaktion bevorzugt. Für anderweitige Anwendungen der Komplementbindung liegen wesentliche Erfahrungen wohl nicht vor, und es dürfte sich unseres Erachtens im allgemeinen die oben und in folgendem geschilderte Ausführungsart als hinreichend erweisen.

Die optimale Versuchsanordnung wird sich für jede einzelne Form der Anwendung des Komplementbindungsphänomens durch die Erfahrung ergeben. Eine allgemeine Regel kann nicht aufgestellt werden, da, wie gesagt, sowohl ein Ueberschuß von Antigen, als auch ein Antikörperüberschuß die Komplementbindung hemmen kann. Für jede

*) Verwiesen sei hierzu auf die Tabellen von Amiradzibi & Baecher, aus denen sich besonders bei kurz dauerndem Intervall vor dem Blutzusatz die optimale Wirkung mittlerer Antiserumdosen sehr markant ergibt. Zu berücksichtigen ist hierbei auch die Möglichkeit antireaktiver Einflüsse höherer Serumkonzentrationen. (Vgl. hierzu auch Angaben von Noguchi & Bronfenbrenner über Hemmung der Komplementbindung durch Interferenz von inaktiviertem Serum und Eiereiweiß.)

**) Dabei erhöhen innerhalb gewisser Grenzen größere Antikörpermengen die Empfindlichkeit, während kleinere eine schärfere Differenzierung gewährleisten.

Antikörperdosis kann mithin ein Optimum von Antigen, für jede Antigendosis ein Optimum von Antikörpergehalt bestehen, das die stärkste komplementbindende Kraft bedeutet.

Erfahrungsgemäß dürfte in praxi immerhin der Antigenüberschuß eine größere Rolle spielen, als der Antikörperüberschuß, und wenn man mit absteigenden Antigenmengen arbeitet, wird die störende Interferenz eines Antigenüberschusses das positive Ergebnis nicht larvieren, da man ja bei genügender Variation der Antigendosen auch unter die hemmende Zone gelangt. Handelt es sich um Untersuchungen, welche, sei es in wissenschaftlicher Absicht, sei es als Vorversuche zur praktisch-diagnostischen Nutzanwendung, die Aufdeckung von Komplementbindungsvorgängen bezwecken, so wird man jedenfalls gut tun, sowohl mit absteigendem Antigen- als auch mit absteigenden Antiserummengen zu arbeiten, d. h. eine Anzahl von Versuchsreihen anzusetzen, welche übereinstimmend absteigende Antigenmengen enthalten, sich aber dadurch unterscheiden, daß in jeder einzelnen Reihe eine andere Antiserummenge vorhanden ist*).

Was die Dosierung anlangt, so ist die zur Verwendung gelangende maximale Dosis der Reagentien durch die Forderung beschränkt, daß keine der beiden Komponenten an und für sich antikomplementär wirken darf. Gelangen als Antigene unbekannte Materialien, wie Organextrakte etc. zur Anwendung, so wird man durch einen Vorversuch feststellen müssen, ob überhaupt eine antikomplementäre Wirkung (Eigenhemmung) vorliegt, und in welchen Dosen sie in Erscheinung tritt. Man wird dann die Reihen etwa mit derjenigen Dosis beginnen, welche eben noch antikomplementär wirkt**). Bezüglich der auf Antikörpergehalt zu prüfenden Flüssigkeit wird man nach Maßgabe des vorhandenen Materials die einzelnen Antigenreihen zunächst etwa mit 0,2—0,1—0,05—0,025 ccm (bei 1 ccm Blutaufschwemmung) beschicken und dabei, wenn es sich überhaupt um zwei zur Komplementbindung führende Agentien handelt, wohl Aussicht haben, eine komplementbindende Zone zu treffen. Schließt man noch eine Versuchsreihe an, welche, wie es zu fordern ist, nur absteigende Mengen Antigen, aber keinen Antikörper enthält, und läßt man jede der Reihen mit einem Röhrchen enden, in welchem das Antigen durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt ist, so erhält man in der Regel ein Versuchsprotokoll, welches auch die etwaige Interferenz einer Summation von antikomplementären Wirkungen zu beurteilen erlaubt.

Es ist ja besonders im Beginn der Einführung der Komplementbindungsreaktion in die Serodiagnostik wiederholt (cf. hierzu Weil & Nakayama u. a.) auf einen Einwand hingewiesen worden, welcher darin besteht, daß durch das Zusammenwirken solcher Dosen der beiden Komponenten, welche an und für sich jegliche antikomplementäre Wirkungen entbehren, dennoch ein antikomplementärer Effekt durch einfache Summation resultieren kann, indem es sich um Dosen handelt, von denen bereits das doppelte oder ein noch geringeres

---

*) Bezüglich der wissenschaftlichen Begründung obiger Erörterungen sei auf die bereits erwähnten Arbeiten, sowie auf diejenigen von Haendel & Steffenhagen, Dean u. a. verwiesen.

**) Es empfiehlt sich im allgemeinen geometrische Reihen anzusetzen, in welchen jedes Glied die Hälfte der in der vorhergehenden enthaltenen Menge enthält, eventuell auch nach der Skala „1,0—0,5—0,25—0,15—0,1", welche insofern von Vorteil ist, als man mit einer Verdünnung stets 4 Röhrchen beschicken kann und für die Fortsetzung immer 10-fache Verdünnungen benötigt. Je nach dem vorliegenden Zweck und der Menge des vorhandenen Materials kann man die Differenzen zwischen den einzelnen Gliedern auch größer wählen, etwa „1,0—0,3—0,1" oder „1,0—0,2, 25-fache Verdünnung 1,0—0,2 etc. oder 1,0-0,1—0,01 etc.". Stets müssen, woran noch einmal erinnert sei, die Volumunterschiede durch Zusatz von physiol. Kochsalzlösung ausgeglichen werden.

Multiplum eine mehr oder weniger starke antikomplementäre Wirkung entfaltet. Auf Grund dieses durchaus berechtigten Einwands hat man vielfach die Forderung erhoben, daß auch das doppelte Multiplum der im Komplementbindungsversuch die Aufhebung der Hämolyse bedingenden Komponenten an und für sich nicht antikomplementär wirken soll. In dieser Form erscheint uns freilich die Forderung etwas zu rigoros. Man wird zwar, wenn beide Komponenten in doppelter Dosis antikomplementär wirken, die Aufhebung der Hämolyse nicht als beweiskräftig erachten dürfen. Wenn dagegen die eine der beiden Komponenten auch in doppelter Dosis nicht antikomplementär wirkt und nur die andere in doppelter Dosis die Hämolyse hemmt, so wird man immerhin das positive Versuchsergebnis als beweiskräftig ansehen dürfen, wenn anders man nicht schwache Antikörperwirkungen übersehen will. Unbedingt zu fordern ist daher unseres Erachtens nur, daß eine der beiden Komponenten auch in doppelter Dosis die Hämolyse nicht hemmt.

Selbstverständlich darf keine der beiden Komponenten in derjenigen Dose, in welcher sie Komplementbindung bedingt, an und für sich eine Eigenhemmung aufweisen, und wir möchten sogar im allgemeinen diese Kontrollen mit den einfachen Dosen für ebenso wichtig erachten, wie die Kontrollierung der doppelten Mengen. Denn es kann unter Umständen vorkommen, daß bei Prüfung der doppelten Menge auf antikomplementäre Funktion Hämolyse eintritt, während sie bei Verwendung der einfachen Menge ausbleibt. Es handelt sich hierbei um Reagentien, welche antikomplementär, aber gleichzeitig hämolytisch wirken, sei es, daß sie unspezifische hämolytische Stoffe (wie Lipoide etc.) enthalten, sei es, daß sie durch Ambozeptor- oder Komplementgehalt die Komplementhämolyse verstärken. In ersterer Hinsicht (z. B. bei Organextrakten) kann man sich leicht Kontrolle dadurch verschaffen, daß man die spezifische Hämolyse durch Fortlassen des Ambozeptors ausschaltet*).

Der Geübte wird auch bei partieller Hemmung in den Kontrollen oder unvollständiger Komplementbindung unter Umständen noch Schlußfolgerungen auf ein positives Ergebnis ziehen können und es bei wissenschaftlichen Untersuchungen zuweilen auch müssen. In Fällen praktischer Serodiagnostik glauben wir aber doch raten zu müssen, ein positives Urteil nur dann abzugeben, wenn die Komplementbindung vollständig oder fast vollständig ist und die erforderlichen Kontrollen komplette oder zum mindesten fast komplette Hämolyse aufweisen. Ist das nicht der Fall, so muß man sich mit der Diagnose „zweifelhaft" begnügen.

Allgemein ist es ratsam, bei Komplementbindungsversuchen den Fortgang des hämolytischen Prozesses zeitlich zu kontrollieren und sich nicht damit zu begnügen, das Ergebnis lediglich nach einem bestimmten Zeitintervall (in der Regel 2 Stunden) festzustellen. Man wird dann ein nur temporär in Erscheinung tretendes und später durch „Nachlösung" larviertes positives Ergebnis nicht übersehen. Sind alle erforderlichen Kontrollen komplett gelöst, so kann die Beurteilung bereits eine endgültige sein.

Die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs ist von größter Wichtigkeit, wenn es sich um die Erprobung neuer Kombinationen handelt. Denn da die Komplementbindung in so weitem Maße von den quantitativen Relationen der einzelnen Komponenten abhängen kann, die Variationsmöglichkeiten aber kaum zu er-

*) Es empfiehlt sich daher insbesondere bei Organextrakten etc., die orientierende Prüfung in 2 Parallelreihen vorzunehmen, in denen man in der ersten Phase übereinstimmend absteigende Mengen des Reagens mit der Testdosis des Komplements digeriert, in der zweiten Phase (a) Blut + Ambozeptor, (b) nur Blut und die entsprechende Menge physiol. Kochsalzlösung hinzugibt. Die Reihe a gibt dann Aufschluß über die antikomplementäre Wirkung, die Reihe b über etwaige hämolytische Funktionen.

schöpfen sind, so wird die zeitliche Verfolgung auch geringe oder angedeutete Grade von Komplementbindung noch wahrnehmbar machen und derart für die weitere Gestaltung der Versuchsanordnung Direktiven geben können.

Auf die Frage, ob die als Antigen oder Antikörper fungierenden Sera durch Erhitzen inaktiviert werden sollen, ist es nicht ganz leicht, eine einheitliche Antwort zu erteilen.

Sofern es sich um den Antigennachweis im Serum handelt, bestehen wohl gegenüber dem Inaktivieren keine Bedenken, und man hat dabei den Vorteil, daß etwa als Ueberschuß interferierender Komplementgehalt ausgeschaltet wird*). Dagegen wird man bei dem den Antikörper darstellenden Serum etwas vorsichtiger sein müssen, im Hinblick darauf, daß es auch thermolabile Ambozeptorwirkungen gibt.

Andererseits können aber auch nach Art der Komplementbindung erfolgende Reaktionen gerade bei Verwendung aktiven Serums störend interferieren. So sei an die seit den Untersuchungen von Sachs & Altmann bekannte Tatsache erinnert, daß aktive menschliche Sera mit Organextrakten ganz unspezifische antikomplementäre Wirkungen ergeben können. Ebenso berichtet Noguchi über unspezifische Reaktionen beim Zusammenwirken aktiver Sera mit Tuberkulin, Pepton, Albumosen, Glykogen, Extrakten aus Bakterien und Organen, während diese Reaktionen beim Inaktivieren der Sera schwinden. Offenbar gehören hierher auch die „thermolabilen Peptonambozeptoren" Fukuharas (vgl. hierzu auch Morgenroth & Rabinowitsch, Müller & Süss, Schultz). Noguchi fordert daher im Interesse der Spezifität prinzipiell die Verwendung inaktivierter Sera für die Komplementbindung. Es scheint in der Tat durchaus denkbar, daß eine beim Inaktivieren des Antiserums erfolgende Abnahme der komplementbindenden Kraft durch die Elimination unspezifischer Hemmungsvorgänge bedingt sein kann, und daß die Spezifität hiermit eine Verstärkung erfährt. Jedoch ist immerhin an die Möglichkeit zu denken, daß auch gewisse spezifische Antikörperwirkungen durch das Inaktivieren eine Abschwächung erfahren.

In zweifelhaften Fällen empfiehlt es sich daher, zunächst Parallelversuche mit aktivem und inaktiviertem Serum auszuführen. Beim Inaktivieren sind stärkere Wärmegrade, als $^1/_2$-stündige Einwirkung einer Temperatur von 55°, stets zu vermeiden. Das Inaktivieren kann übrigens auch dadurch von Vorteil sein, daß gewisse antikomplementäre Serumwirkungen beseitigt werden (cf. hierzu Friedemann, Browning & McKenzie, Zinsser & Johanssen, Graetz u. a.)**) Jedoch kann man dabei nicht von einer allgemeinen Gesetzmäßigkeit sprechen, da zuweilen auch gerade beim Erhitzen antikomplementäre Funktionen zutage treten, ohne daß es sich hierbei stets um den Fortfall einer durch Komplementüberschuß bedingten Larvierung handeln dürfte.

Bereits wegen der mannigfachen Einflüsse, welche Säure und Alkali auf die Hämolyse durch Ambozeptor- und Komplementwirkung ausüben können, ist der Reaktion des Mediums bei der Komplementbindung natürlich Beachtung zu schenken.

Außerdem ist aber durch die Untersuchungen von Abramow festgestellt, daß Säure und Alkali sowohl das Antigen wie auch den Antikörper in ihrer Funktion beim Komplementbindungsprozeß mehr oder weniger beeinträchtigen können***), sowie daß (vgl. hierzu auch Browning & Wilson) insbesondere alkalische Reaktion einen antireaktiven Einfluß auf das Zustandekommen der Komplementbindung ausübt†). Es ergibt sich daraus die Forderung, alkalische

*) Bei der biologischen Eiweißdifferenzierung mittels Komplementbindung (cf. später) ist jedoch ein Inaktivieren überflüssig, da es sich um Verdünnungen handelt, in denen störende Serumfunktionen nicht zu befürchten sind.

**) Nach neueren Angaben von Hara sind die thermolabilen antikomplementären Serumwirkungen meist durch Bakterienwachstum bedingt und beruhen auf einer Veränderung ätherlöslicher Serumstoffe.

***) Während Abramow mit Serumantigenen arbeitete, beschrieben Levaditi & Mutermilch eine ziemlich erhebliche Resistenz des Choleraantigens gegenüber Salzsäure- und Natronlaugenwirkung.

†) Nach Browning & Wilson kann ein schwacher Säuregrad die Komplementbindung verstärken, während nach Abramow geeignete saure Reaktion die Wirkung aufhebt.

oder saure Reaktion der Reagentien bei der Komplementbindung zu vermeiden, eine Forderung, die allerdings bei Verwendung von Serum nicht in Betracht kommt, auf welche aber bei Benutzung andersartigen Materials zu achten ist. So wird man Extrakte aller Art auf ihre Reaktion hin prüfen und sie erforderlichenfalls gleich nach der Herstellung neutralisieren müssen.

Kurz verweisen möchten wir an dieser Stelle auf den Begriff der Deviabilität des Komplements. Es handelt sich dabei um die Fähigkeit des Komplements im Meerschweinchenserum bei der Komplementbindung verbraucht zu werden.

Erfahrungen bei der Ausführung der Wassermannschen Syphilisreaktion haben gezeigt, daß hier diese Qualität des Komplements unabhängig von dem Komplementgehalt des Serums variieren kann (Browning & M'Kenzie, M. Stern, Noguchi & Bronfenbrenner und andere, auch eigene Erfahrungen). Daß auch bei den echten, durch das Zusammenwirken von spezifischem Antigen und Antikörper bedingten Komplementbindungsreaktionen ähnliche individuelle Variationen interferieren können, zeigen Angaben von Browning & Wilson (vgl. auch Graetz). Von wesentlicher Bedeutung dürfte dieser Umstand freilich nicht sein, zumal wenn man, wie das meist geschieht, eine Mischung der von mehreren Individuen gewonnenen Meerschweinchensera als Komplementquelle benutzt.

Uhlenhuth & Weidanz geben allerdings an, auch in zwei genau unter denselben Bedingungen und mit dem gleichen Material angestellten Versuchsreihen zuweilen Variationen in den entsprechenden Röhrchen beobachtet zu haben und erklären diese Tatsache damit, daß von den Reagenzgläsern abgegebene Stoffe die Differenz des Resultats bedingten. Wir glauben nach unseren eigenen Erfahrungen diesem Umstand, wenn wir auch die Erklärung der Autoren für durchaus möglich halten, eine wesentliche Bedeutung in der Praxis nicht zusprechen zu müssen, zumal wenn man unserer Forderung, Komplementbindungsversuche in mehrgliedrigen Reihen auszuführen, entspricht.

Schließlich sei noch einmal darauf hingewiesen, daß bei jeder Komplementbindungsreaktion Kontrolle darüber bestehen muß, daß die miteinander zusammenwirkenden Komponenten in den reagierenden Dosen und die eine auch im doppelten Multiplum nicht an und für sich antikomplementär wirken.

Für die zu analysierende Komponente werden demnach entsprechende Kontrollversuche immer erforderlich sein, aber auch für den das Reagens darstellenden Stoff sind wiederholte Kontrollversuche wegen der Labilität der Eigenschaften sehr zu empfehlen. Auf die antikomplementären Eigenschaften von Körpersäften und von Extrakten aus den verschiedenartigsten Materialien hat besonders Uhlenhuth aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen, daß dadurch der Komplementbindungsmethode bestimmte Grenzen gesetzt sind. Allerdings kann ein falsches Resultat bei Berücksichtigung der erforderlichen Kontrollversuche, wie sie besonders durch Neisser und Sachs von Anfang an verlangt wurden, nicht erhalten werden, aber die Methode kann dadurch, daß die antikomplementären Stoffe in gleicher oder größerer Konzentration in einer Flüssigkeit vorhanden sind, als die spezifisch reagierenden Bestandteile, ergebnislos verlaufen.

Man kann unter Umständen die antikomplementären Eigenschaften durch gewisse Kunstgriffe vermindern oder aufheben.

So kann beim Serum, wie erwähnt, bereits das Inaktivieren ($^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 55°) zweckentsprechend sein. Besonders bei Extrakten, in denen oftmals die Anwesenheit von Salzen oder anderen leicht diffundierenden Stoffen die antikomplementäre Wirkung bedingt, scheint nach den Untersuchungen von Bauer die Dialyse ein einfaches und souveränes Mittel zu sein, um Brauchbarkeit für die Komplementbindungsmethode zu erzielen. Bauer empfiehlt dazu 12-stündiges oder längeres Dialysieren in dem von Schleicher & Schüll (Düren) hergestellten Pergamentpapier D. Zur Anstellung der Reaktion wird die Flüssigkeit auf den physiologischen Salzgehalt gebracht.

III. Der Antigen- und Antikörpernachweis mittels Komplementbindung.

Die Komplementbindungsmethode ist zum Nachweis von Antikörpern zuerst von Bordet & Gengou, zum Nachweise von Antigenen zuerst von M. Neisser & Sachs herangezogen worden. Wassermann & Bruck haben dann das Anwendungsgebiet des Verfahrens durch die erfolgreiche Benutzung von Bakterienextrakten auf eine erweiterte Basis gestellt und die von Neisser & Sachs für tierische Antigene beschriebene Differenzierungsmöglichkeit auch auf die bakteriellen Antigene ausgedehnt.

Wir halten es für zweckmäßig, im folgenden die Praxis der Komplementbindung bei Verwendung tierischer Antigene, wie sie vornehmlich zum Zwecke der biologischen Eiweißdifferenzierung nach wohlcharakterisierten methodischen Normen in Betracht kommt, gesondert zu besprechen. Bei der folgenden Erörterung der Komplementbindung mit bakteriellen Antigenen wird es sich wesentlich darum handeln, die Grundzüge der Technik und Methodik zu erörtern, während bezüglich der Anwendung des Verfahrens bei den einzelnen Infektionserregern und Krankheiten auf die speziellen Kapitel dieses Handbuches verwiesen werden muß.

a) Komplementbindung mit tierischen Antigenen.

(Biologische Eiweißdifferenzierung mittels Komplementbindung.)

Die Methode des Nachweises von tierischen Antigenen mittels Komplementbindung ist von M. Neisser & Sachs für die biologische Eiweißdifferenzierung und insbesondere für die forensische Eiweißdifferenzierung als Ergänzung und zur Kontrolle des Uhlenhuth-Wassermannschen Präzipitationsverfahrens empfohlen worden. Auf sicherer wissenschaftlicher Grundlage fußend und durch breite experimentelle Erfahrung gestützt, ist die biologische Eiweißdifferenzierung mittels Komplementbindung gerade für die forensische Praxis ein zuverlässiges Laboratoriumsverfahren geworden, für dessen sachgemäße Ausführung sich, wie das nicht bei allen Anwendungsformen des Komplementbindungsprinzips der Fall ist, allgemein gültige Regeln ergeben haben, die im folgenden kurz erörtert werden sollen.

Für die Gewinnung der Antisera, welche meist von Kaninchen stammen, können im allgemeinen dieselben Vorschriften wie für die Präzipitinreaktion gelten, und es sei daher auf das entsprechende Kapitel in diesem Handbuch verwiesen. Einer Inaktivierung der Antisera durch $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 55° steht nichts im Wege (cf. hierzu auch Graetz). Man muß natürlich, wie bei jeder Immunitätsreaktion, mit ausgewerteten Antiseris arbeiten, und es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die Eignung des Antiserums für die Präzipitinreaktion einen Schluß für die Verwendbarkeit auf das Komplementbindungsverfahren nicht ohne weiteres zuläßt, wie das die Untersuchungen von Haendel & Steffenhagen in besonders eklatanter Weise gezeigt haben (cf. hierzu auch Angaben von Sutherland über Immunisierungsversuche in Indien)*). Jedes zur

*) In Uebereinstimmung mit Graetz ist allerdings auch nach unseren Erfahrungen in der Mehrzahl der Fälle die komplementbindende Kraft der Antisera ihrem Präzipitationsvermögen überlegen, so daß die von Haendel und Steffenhagen beschriebenen Antisera, welche sich umgekehrt verhalten, wohl sicherlich zu den Ausnahmen zu rechnen sein dürften. Ueberdies kann nach Graetz ein derartiges Resultat durch mangelhafte Deviabilität des als Komplementträger

Komplementbindung verwertete Antiserum ist daher entsprechend den von Neisser & Sachs von Anfang an aufgestellten Forderungen zu erproben.

Wir empfehlen dabei, wie dies bereits durch Neisser & Sachs, Rickmann, Bauer geübt wurde, absteigende Mengen des Antiserums (0,1—0,0025 ccm) mit je $^1/_{1000}$ und $^1/_{10000}$ g homologen Blutserums (entsprechend der für praktisch-forensische Zwecke zu fordernden Empfindlichkeit) und der Testdosis des Komplements zu digerieren. Zur Kontrolle wird in einer Parallelreihe das homologe Blutserum durch heterologes oder physiol. Kochsalzlösung ersetzt.

Man nimmt zweckmäßig das $1^1/_2$—2-fache Multiplum der noch vollständige Komplementbindung bewirkenden Antiserummenge als Testdosis; nach unseren Erfahrungen erhält man derart meist eine Testdosis von 0,2 ccm der 6—10-fachen Verdünnung*).

Wie von Haendel & Steffenhagen (cf. auch Dean) besonders hervorgehoben wurde, und wie uns selbst bekannt ist, ist bei einer Reihe von Antiseris die für die Komplementbindung optimale Menge von der Antigenkonzentration abhängig. Es ist dies ja eine vom Beginn der Komplementbindungsstudien an bekannte Tatsache, indem einmal bei gleicher Antiserummenge ein geringfügiger Antigenüberschuß die Reaktion aufheben, wofür Morgenroth & Stertz ein besonders illustratives Versuchsbeispiel anführen, dann aber bei anderen Antiserummengen das Optimum bei mehr oder weniger differenten Antigendosen liegen kann. Für wissenschaftliche Zwecke wird man demnach nach dem Vorgange von Haendel & Steffenhagen die komplementbindende Fähigkeit des Antiserums gegenüber verschiedenen Antigenkonzentrationen titrieren müssen. Wenn wir trotzdem für die forensische Praxis die Einstellung gegenüber $^1/_{10000}$ g des Antigens empfehlen, so geschieht dies aus dem Grunde, weil wir eine derartige Empfindlichkeit nach den von Uhlenhuth für die Präzipitinreaktion angegebenen Prinzipien fordern müssen, und weil uns mehrjährige praktische Erfahrung gezeigt hat, daß man auf diesem Wege zu einwandsfreien Resultaten gelangt.

Der Bestimmung der Testdosis des Antiserums muß die Feststellung der Empfindlichkeit folgen. Eine allzu große Empfindlichkeit ist nämlich zu vermeiden.

Es handelt sich hier um eine Frage, die dadurch zu praktischer Wichtigkeit gelangt ist, daß von Uhlenhuth (cfr. auch Puppe, Uhlenhuth & Weidanz) gegen die Anwendung der Komplementbindung für die forensische Eiweißdifferenzierung die zu große Empfindlichkeit ins Feld geführt wurde. Diese Befürchtung war durch eine Angabe Friedbergers entstanden, der ein besonders stark wirkendes Antiserum in Händen hatte, welches auch mit anderen homologen eiweißhaltigen Geweben und Säften als Blut, und insbesondere mit menschlichem Schweiß in starken Verdünnungen Komplementbindung ergab.

Hat schon Friedberger darauf aufmerksam gemacht, daß man auch bei Verwendung derartiger Antisera durch Erhöhung der Komplement- oder

fungierenden Serums oder auch durch einen zu hohen Gehalt des Antiserums an normalen hämolytischen Ambozeptoren vorgetäuscht werden. Im letzteren Falle konnte Graetz durch vorherige Absorption der Ambozeptoren durch Hammelblut die komplementbindende Kraft des Antiserums sinnfällig machen, ein Verfahren, welches allerdings durch das Hervortreten antagonistischer (eigenhemmender) Funktionen zu neuen Schwierigkeiten führen kann. In gleichen Sinne kann nach unseren obigen Ausführungen der Ersatz des Hammelblutes durch Rinderblut wirken. Für die Praxis der forensischen Eiweißdifferenzierung wird man aber derartige Kunstgriffe weder empfehlen noch ihrer bedürfen, da es im allgemeinen mit Leichtigkeit gelingt, geeignete Antisera zu gewinnen und die vorherige Erprobung des Antiserums eben ein unbedingtes Erfordernis ist.

*) Für den Antigennachweis im allgemeinen kann folgendes als Regel gelten: Will man maximale Empfindlichkeit erzielen, so wird man hochwertige Antisera in möglichst hohen — allerdings durch die Hemmung eines Antikörperüberschusses oft beschränkten — Mengen verwenden. Kommt es andererseits mehr auf scharfe Differenzierung an, so werden weniger wirksame Antisera in geringeren Dosen anzuwenden sein.

Herabsetzung der Antiserummenge zum Ziele gelangen kann, so stellt, wie die Erfahrung gezeigt hat, eine derartige Empfindlichkeit, wie sie FRIEDBERGER beschreibt, eine äußerst seltene Ausnahme dar*). Jedenfalls aber muß man sich davon überzeugen, daß das benutzte Antiserum nicht allzu empfindlich ist, wozu allerdings bereits die Benutzung der von uns empfohlenen kleinen Antiserummengen beiträgt.

Man verfährt daher in der Weise, daß man die Testdosis des Antiserums gegenüber absteigenden Mengen des homologen Blutserums ($^1/_{10}$—$^1/_{100}$—$^1/_{1000}$—$^1/_{10000}$—$^1/_{100000}$—$^1/_{1000000}$ ccm) prüft. Zur Kontrolle werden die gleichen Antigenmengen ohne Antiserumzusatz (event. auch unter Zusatz der gleichen Menge homologen Normalserums) mit Komplement digeriert. Der Kontrollversuch muß komplette Hämolyse aufweisen; eine Hemmung im ersten Röhrchen ist belanglos. Im Hauptversuch (mit Antiserumzusatz) tritt erfahrungsgemäß vollständige Komplementbindung mit $^1/_{10\,000}$ ccm Serum ein, gelegentlich aber auch mit $^1/_{100000}$ ccm. Bei $^1/_{1000000}$ ccm Blutserum soll eine Komplementbindung gar nicht oder nur partiell in Erscheinung treten. Ist das nicht der Fall, so ist das Antiserum besser nicht für praktische Zwecke zu verwerten, wenn anders nicht durch Steigerung der Komplement- oder Ambozeptormenge die Empfindlichkeit hinreichend reduziert wird.

Damit ist die Einstellung des Antiserums beendet. Man kann noch eine Spezifitätsprüfung anschließen, resp. dieselbe mit der Bestimmung der Empfindlichkeit verbinden. Zu diesem Zwecke werden Parallelreihen ausgeführt, in denen das homologe Blutserum durch heterologe Serumarten ersetzt ist. Die bisherigen Erfahrungen haben indes gezeigt, daß mit einer hohen Spezifität des Komplementbindungsverfahrens als Regel gerechnet werden kann. So hat sich insbesondere aus den Untersuchungen von RICKMANN, BAUER, SACHS & BAUER ergeben, daß die Eiweißdifferenzierung mittels Komplementbindung gegenüber dem Präzipitationsverfahren durch eine sehr erhebliche Spezifitätsbreite ausgezeichnet ist, wobei die Spezifitätsbreite dasjenige Multiplum der noch reagierenden homologen Serummenge angibt, welches bei Verwendung eines heterologen Blutserums zur positiven Reaktion erforderlich ist.

Handelt es sich nun um die Ausführung der Eiweißdifferenzierung mittels Komplementbindung in der Praxis, so ist, da die einmal ermittelten Gebrauchsdosen des hämolytischen Ambozeptors und des Antiserums ihre Gültigkeit behalten, nur ein einziger Vorversuch erforderlich, nämlich die Bestimmung der Testdosis des Komplementes.

Als Antigene kommen in der Praxis Körperflüssigkeiten oder, wie es beim forensischen Blutnachweis meist der Fall ist, Extrakte aus den zu untersuchenden Flecken in Betracht.

Bei der Herstellung der letzteren verfährt man in der gleichen Weise, wie für die Ausführung der Präzipitinreaktion (cf. das entsprechende Kapitel in diesem Handbuche). Die absolute Klarheit des Extraktes ist hier nicht unbedingt erforderlich. Dagegen müssen die Extrakte ebenso wie bei der Präzipitation neutral sein, im anderen Falle neutralisiert werden, und zwar zweckmäßig gleich nach der Gewinnung der Lösung.

Der eigentliche Komplementbindungsversuch wird dann folgendermaßen ausgeführt: Absteigende Mengen der zu

*) So ist es SCHULZ & MARX trotz besonders darauf gerichteter Bemühungen nicht gelungen, mit menschlichem Schweiß Komplementbindung zu erzielen. Daß andererseits auch präzipitierende Sera gelegentlich mit Schweiß reagieren können, scheint sich aus Beobachtungen von BIONDI (Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin, 1902) zu ergeben.

untersuchenden Flüssigkeit (Extraktlösung) werden in 2 Parallelreihen einerseits mit der Testdosis des Antiserums, andererseits ohne Antiserumzusatz mit Komplement digeriert, worauf Zusatz von Blut und Ambozeptor erfolgt.

Was die Extraktdosen anlangt, so lassen sich keine einheitlichen Angaben machen. Wenn man, wie das in der Praxis die Regel ist, die Präzipitinreaktion vorausgeschickt hat, so werden sich als größte für den Komplementbindungsversuch zu verwendende Mengen diejenigen ergeben, bei welchen noch ausgesprochene Präzipitation beobachtet worden ist. Bei genügendem Material wird man die Reihen mit größeren Dosen beginnen und den Versuch so einrichten, daß jedes Glied der Reihe die Hälfte oder ein Drittel der in dem vorhergehenden Gliede interferierenden Extraktmenge enthält. Bei jeder Komplementbindungsreaktion empfehlen wir, erneut die Wirksamkeit und Empfindlichkeit des Antiserums zu kontrollieren. Zu diesem Zwecke genügt es, je 1 ccm des 1000-, 10000-, 100000-, 1000000-fach verdünnten homologen Blutserums allein und unter Zusatz des Antiserums mit Komplement zu digerieren. Als weitere Spezifitätskontrollen kann man in gleicher Weise heterologe Blutsera, welche differentialdiagnostisch in Betracht kommen, in 100- und 1000-facher Verdünnung heranziehen. Beim Ablesen der Reaktion müssen die letztgenannten Kontrollröhrchen komplett gelöst sein. Bei Verwendung des homologen Blutserums muß mindestens in 10000-facher Verdünnung*) vollständige Komplementbindung eingetreten sein, während sie in der 1000000-fachen Verdünnung fehlen soll. Bei positivem Ergebnis soll im Hauptversuch absolutes Fehlen der Hämolyse oder wenigstens fast vollständige Hemmung den komplett gelösten Kontrollen gegenüberstehen, zu denen natürlich auch diejenigen Röhrchen, welche Untersuchungsflüssigkeit ohne Antiserum enthalten, bis zu einem Ueberschuß der Komplementbindung bewirkenden Extraktdosis zu rechnen sind.

Bei Berücksichtigung der hier gegebenen Vorschriften arbeitet die Komplementbindungsmethode zuverlässig und durchaus exakt. Sie teilt mit der Präzipitinreaktion die Dignität des Ergebnisses, d. h. sie erlaubt im allgemeinen ebensowenig wie letztere eine Organdiagnose, läßt vielmehr nur einen Schluß auf die Abstammung der tierischen Eiweißsubstanz, nicht auf die Gegenwart von Blut, zu.

Darauf ist bereits früher bezüglich der Präzipitinreaktion besonders von seiten Wassermanns mit Nachdruck hingewiesen worden, und von Uhlenhuth wurde auch stets hervorgehoben, daß die Grundlage des biologischen Verfahrens der Nachweis des Blutes als solchen mittels der mikrochemischen und spektroskopischen Verfahren sein muß. Daß aber auch der gleichzeitige Nachweis von Blut und menschlichem Eiweiß nebeneinander noch nicht die Schlußfolgerung „Menschenblut“ erlaubt, darauf ist die Aufmerksamkeit besonders durch die Komplementbindungsmethode gelenkt worden. Im weiteren Verfolg dieser Frage haben Neisser & Sachs ausgeführt, daß man zu einer wissenschaftlich begründeten Bestimmung der Blutart, streng genommen, nur durch Exklusion gelangen kann, wobei allerdings die große Reihe der Möglichkeiten schwerlich erschöpft werden kann. Die positive Bestimmung der Blutart ist im allgemeinen ein Wahrscheinlichkeitsschluß, indem man aus dem gleichzeitigen Nachweis des Blutes und einer bestimmten Eiweißart folgert, daß Eiweißart und Blut identischer Herkunft sind. Als ein Hilfsmittel dabei dürfte der Vorschlag Wassermanns in Betracht kommen, nicht bloß den Blutfleck, sondern auch die Umgebung desselben zu untersuchen, da ja bei einer gleichmäßigen Begrenzung des Blutes und der eiweißhaltigen Stelle die Wahrscheinlichkeit für die Identität um so größer wird. Ob diese Vorsichtsmaßregel mehr für die Präzipitinreaktion oder für die Komplementbindungsmethode in Betracht kommt, dafür scheint das bisher vorliegende Tatsachenmaterial keine genügenden Anhaltspunkte zu geben. Eine volle wissenschaftliche Begründung haben die biologischen Methoden bei negativem Ausfall, indem man dann mit Sicherheit schließen kann, daß die betreffende Blutart nicht nachgewiesen werden konnte.

*) Bei positivem Ausfall genügt natürlich auch die Komplementbindung in einer stärkeren Konzentration.

Was die Frage nach den Beziehungen zwischen Präzipitinreaktion und Komplementbindungsmethode anlangt, so waren wohl von Anfang an alle Autoren darin einig, daß die letztere ebenso wie die erstere wissenschaftlich sicher fundiert zur praktischen Anwendung ist (cf. hierzu Neisser & Sachs, Uhlenhuth, Wassermann, Schütze, Friedberger, Schulz & Marx, Ehrnrooth, Muir & Martin u. a.). Ebenso muß aber auch als wissenschaftlich sichergestellt gelten, daß, ganz abgesehen von den theoretischen Erörterungen über die den Methoden zugrunde liegenden Phänomene, Präzipitation und Komplementbindung in praktischer Hinsicht zwei Methoden darstellen, welche zu verschiedenen Ergebnissen führen können.

Das ergibt sich bereits aus der von Liefmann für tierische, von Wassermann & Bruck für bakterielle Antigene festgestellten Tatsache, daß sich die Antigene so verändern können, daß sie ihre Präzipitierbarkeit verlieren, ihre Fähigkeit im Verein mit Antiserum Komplement zu binden aber bewahren. Man kann also Komplementbindung auch mit solchen Antigenen erzielen, welche ihre Präzipitabilität eingebüßt haben.

Andererseits sind der Komplementbindungsmethode gewisse Grenzen dadurch gezogen, daß unter Umständen an der Stelle des zu untersuchenden Blutfleckes antikomplementär wirkende Stoffe in einer solchen Konzentration vorhanden sein können, daß bei ihrer Ausschaltung durch Verdünnen auch die spezifischen Antigene in nicht mehr nachweisbarer Menge vorliegen (Uhlenhuth). Bei sachgemäßer Untersuchung (Kontrollreihe ohne Antiserum) ist in diesem Falle eine Fehldiagnose natürlich ausgeschlossen. Beim forensischen Blutnachweis scheinen zudem derartige Verhältnisse nach den Untersuchungen von Wassermann, Neisser & Sachs, sowie eigenen vielfachen praktischen Erfahrungen kaum vorzukommen oder zu den größten Seltenheiten zu gehören.

Weidanz & Borchmann berichten allerdings über Untersuchungen, welche künstlich hergestellte, Pferdefleisch und verschiedene Gewürze und Salze enthaltende Wurst betreffen. In dieser gelang mittels Präzipitation der Nachweis von Pferdeeiweiß, während die Komplementbindungsmethode unter den die nicht spezifischen Hemmungen vermeidenden Bedingungen negativ ausfiel. Es ist anzunehmen, daß durch Dialysieren der Extrakte nach dem Vorgange von Bauer derartige die Komplementbindungsmethode störende Hindernisse wohl noch weiter ausgeschaltet werden dürften.

Als erwiesene Vorteile besitzt das Komplementbindungsverfahren gegenüber der Präzipitinreaktion größere Empfindlichkeit und größere Spezifizität. In engstem Zusammenhange mit der größeren Empfindlichkeit steht die Sinnfälligkeit des Ergebnisses.

Bei der Präzipitinreaktion nimmt die Schwierigkeit der Beurteilung mit der Antigenverdünnung ständig zu, und bei den in der Praxis zur Verfügung stehenden oder nach der Vorschrift mit Recht zu fordernden stark verdünnten Lösungen ist es zuweilen nicht leicht, zu einer klaren Beurteilung zu gelangen. Anders liegen die Verhältnisse bei der Komplementbindung: Das Ergebnis dokumentiert sich als Farbenreaktion mit grellen Kontrasten, und die Beurteilung stellt bei 10000-facher Verdünnung der Antigenlösung keine größeren Ansprüche an das Auge und Differenzierungsvermögen des Beobachters, als bei 100-fach stärkerer Konzentration. (Vgl. hierzu auch die Ausführungen von Graetz.) Daß die Empfindlichkeit bei sachgemäßer Ausführung nicht zu Trugschlüssen führen kann, haben wir an früherer Stelle erörtert. Auch auf die größere Spezifität der Komplementbindungsmethode ist bereits hingewiesen worden. Die Arbeiten von Rickmann, Sachs und Bauer haben in dieser Hinsicht eine deutliche Ueberlegenheit gegenüber der Präzipitinreaktion gezeigt. Die letztere

ist in ihrer Spezifität beschränkt, und diesem Umstande tragen ja die überaus zweckmäßigen Forderungen Uhlenhuths Rechnung, später als nach einem bestimmten Zeitintervall (20 Minuten) auftretende Trübungen nicht mehr als positiv anzusprechen und mit Eiweißlösungen zu arbeiten, die eine Verdünnung von mindestens 1:1000 aufweisen. An diese Kautelen ist die Komplementbindung nicht gebunden. Denn die Spezifitätsbreite ist bei dem Komplementbindungsverfahren, natürlich von den bekannten Verwandtschaftsreaktionen abgesehen, eine derartige, daß hochwertige Antisera, welche mit dem homologen Antigen in 10000- und 100000-facher Verdünnung positiv reagieren, bei Zusatz 100- und 1000-fach stärker konzentrierter Lösungen von heterologen Antigenen die Hämolyse unbeeinflußt lassen können.

Diesen wesentlichen Vorteilen des klaren und eindeutigen Ergebnisses steht als einziger Nachteil die schwierigere Technik und Methodik der Komplementbindungsreaktion gegenüber.

Komplementbindungsversuche sind erheblich komplizierter als Präzipitationsversuche und erfordern eine größere Umsicht und Erfahrung auf dem Gebiet der Immunitätsreaktionen — in diesem von Uhlenhuth hervorgehobenen Nachteil der Methode muß man ihm ohne weiteres beipflichten. Daß aber die Schwierigkeiten der Komplementbindungsversuche auch überschätzt werden, zeigt die allgemeine Einbürgerung der Wassermannschen Syphilisreaktion in die Praxis, obwohl gerade bei dieser Methode noch besondere — allerdings oftmals vernachlässigte — Kautelen erforderlich sind. Jedenfalls stehen wir aber in Uebereinstimmung mit Uhlenhuth auf dem Standpunkte, daß die Komplementbindungsreaktion für forensische Zwecke nur von den mit der Immunitätslehre vertrauten Fachmännern und dementsprechend eingerichteten Instituten ausgeführt werden sollte, halten aber dieselbe Forderung entsprechend dem früher von Uhlenhuth vertretenen Standpunkt auch für die Ausführung der Präzipitinreaktion für wünschenswert.

So stellt die Komplementbindung eine wissenschaftlich begründete und zuverlässig arbeitende Methode der forensischen Medizin dar, und bei der oft folgenschweren Entscheidung wird es dem gerichtsärztlichen Sachverständigen erwünscht sein, zwei verschiedene Verfahren zur Verfügung zu haben.

Bei differentem Ausfall der beiden Methoden wird in der forensischen Praxis Vorsicht am Platze sein. Fällt die Präzipitinreaktion positiv aus, die Komplementbindungsmethode — natürlich bei Berücksichtigung aller erforderlichen Kontrollen — negativ, so wird ein Urteil in der Praxis nicht abgegeben werden dürfen. Ebenso wird man Uhlenhuth darin beipflichten, daß der gerichtsärztliche Sachverständige bei positivem Ausfall der Komplementbindungsreaktion und negativer Präzipitation sich des Urteils enthält.

Wegen der größeren Spezifität, welche die Komplementbindung auszeichnet, dürfte sich die Anwendung des Verfahrens besonders dann empfehlen, wenn in Gemischen verschiedener Eiweißarten eine nur in geringer Konzentration vorhandene Komponente ihrer Herkunft nach bestimmt werden soll. Denn hier kann unter Umständen den der Präzipitationsmethode zugrunde liegenden Forderungen (stark verdünnte Eiweißlösungen) nicht mehr entsprochen werden.

So konnten unter derartigen Verhältnissen, welche eine natürliche Grenze der Präzipitinreaktion bedeuten, Sachs und Bauer noch Serumbeimengungen von 1 Proz. einwandsfrei differenzieren.

Nach Bauer kann man in der Milch noch Zusätze von 1 Prom. fremdartiger Milch mittels Komplementbindung nachweisen.

Durch die große Spezifität eignet sich das Komplementbindungsverfahren außer in der gerichtlichen Praxis auch dann besonders, wenn in experimentell-biologischen Studien der Nachweis von fremdartigen Antigenen im Blute, die Demonstration des Ueberganges von Eiweißantigenen in das Blut bei der Ernährung, die Differenzierung

von Nahrungseiweiß im eiweißhaltigen Urin und ähnliche Fragestellungen in Betracht kommen.

Verwiesen sei in dieser Hinsicht auf den Nachweis von Antigenen der Kuhmilch im Blutserum eines atrophischen Säuglings (BAUER), von fremdartigem Bluteiweiß in der Milch (MUCH, RÖMER), von Blut in blutsaugenden Insekten (UHLENHUTH, WEIDANZ und ANGELOFF).

Den Verbleib intravenös injizierter artfremder Eiweißantigene haben mittels der Komplementbindungsmethode FRIEDEMANN und ISAAK verfolgt, und in einer besonderen Studie von HINTZE ist diese Frage vergleichend mittels Präzipitation, Komplementbindung und Anaphylaxie untersucht worden (cf. auch GAY & RUSK). Pferdeserum ließ sich dabei nur bis zum 3. Tage nachweisen (mittels Präzipitation bis zum 12. Tage), Dottereiweiß bis zum 5. Tage (etwas stärker als mittels Präzipitation). In vergleichender Hinsicht sind jedoch die Versuche nicht gut verwertbar, da die benutzten Antisera für den Antigennachweis mittels Komplementbindung nicht besonders geeignet waren. Es ist wohl anzunehmen, daß man bei Verwendung hochwertiger Antisera die Antigene in der Blutbahn mindestens ebenso lange, wahrscheinlich noch länger nachweisen kann als mittels Präzipitation.

Was den Nachweis von Eiweiß im Urin anlangt, so ist nach den hierüber vorliegenden Untersuchungen von WILSON die Komplementbindungsmethode 10 bis 100mal empfindlicher als die klinisch-chemischen Eiweißreaktionen, und man kann daher noch Eiweiß im Urin nachweisen, wenn es nach den gewöhnlichen chemischen Eiweißreaktionen bereits verschwunden ist. Es verdient vielleicht hervorgehoben zu werden, daß in den untersuchten Fällen das ausgeschiedene Eiweiß mindestens zum größten Teil menschlicher Herkunft und nicht Nahrungseiweiß war. Unter normalen Bedingungen wurden im Urin mittels Komplementbindung keine menschlichen Antigene nachgewiesen.

Durch die Vorteile, welche die Komplementbindungsmethode für den Nachweis von Eiweiß in Eiweißgemischen bietet, erscheint sie für die Kontrollierung von Fleischverfälschungen, besonders zum biologischen Nachweis von Pferdefleisch empfehlenswert. Die theoretischen Grundlagen für die Ueberlegenheit der Komplementbindungsmethode in dieser Hinsicht sind durch die Untersuchungen von RICKMANN, SACHS und BAUER gegeben, und daß die Komplementbindung prinzipiell ebenso wie die Präzipitation zum Nachweis von Pferdefleischverfälschungen anwendbar ist, haben bereits die Untersuchungen von UHLENHUTH, SCHÜTZE und WASSERMANN gezeigt.

Nach SCHÜTZE ist das Komplementbindungsverfahren zum Nachweis von Pferdebestandteilen in gekochter Wurst der Präzipitinreaktion überlegen. WEIDANZ & BORCHMANN erzielten mit Extrakten aus gekochten Pferdewürstchen mittels der Komplementbindungsmethode stärkere Ausschläge als bei der Präzipitinreaktion, sahen jedoch, daß die vollständige Hemmung der Hämolyse nicht weiter ging als die eben sichtbare Präzipitation.

Als Nachteil wird von WEIDANZ & BORCHMANN hervorgehoben, daß durch Zusatz von Gewürzen und Konservierungsmitteln die Extrakte Eigenhemmung bewirken können, welche der Anwendung der Komplementbindungsreaktion gewisse Grenzen setzt. Inwieweit dieser Umstand in der Praxis eine wesentliche Rolle spielt, wird man erst nach weiteren Erfahrungen aus der Praxis entscheiden können, und zudem ist anzunehmen, daß in Zukunft diese Störung, wenn sie vorhanden, leicht ausgeschaltet werden kann. Nach den neueren Angaben SEIFFERTS dürften aber die Befürchtungen von WEIDANZ & BORCHMANN praktisch gar nicht in Frage kommen. Nach UHLENHUTH & WEIDANZ gelingt es allerdings noch Zusätze von 5 Proz. Pferdefleisch in der Wurst mittels Präzipitation nachzuweisen. Immerhin ist die Ueberlegenheit der Komplementbindungsmethode hierbei offensichtlich, zumal gerade beim Nachweis von Pferdefleisch nichts im Wege steht, die Versuchsanordnung so zu treffen, daß eine maximale Empfindlichkeit, die man bei der forensischen Bluteiweißdifferenzierung zu vermeiden hat, resultiert. Die Ueberlegenheit der Komplementbindungsmethode bei gekochten Würsten wird zudem wohl allseitig (cf. insbesondere SEIFFERT) anerkannt, und sie ist durch den Nachweis der größeren Stabilität

der Antigene in bezug auf Komplementbindung als in bezug auf Präzipitabilität theoretisch fundiert. Allen den genannten Vorteilen steht als einziger Nachteil die umständlichere Arbeit gegenüber, die der Sachverständige mit dem Komplementbindungsverfahren hat. Wenn man aber bedenkt, daß bei den mit der Nahrungsmittelkontrolle betrauten Sachverständigen nicht so selten Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Präzipitationsreaktion entstehen dürften, so muß man wohl die Heranziehung des Komplementbindungsverfahrens gerade für dieses Gebiet als recht wünschenswert bezeichnen. Tatsächlich hat sich die markante Ueberlegenheit der Komplementbindung zum Pferdefleischnachweis in den neueren eingehenden Untersuchungen Seifferts deutlich ergeben, und es hat sich hierbei gezeigt, daß die Komplementbindung nicht nur immer bei positiver Präzipitation positiv ausfällt, sondern in vielen Fällen auch dann, wenn die letztere versagt. Die Vorzüge der Komplementbindung dürften hiernach unverkennbar sein.

Natürlich kann die Komplementbindungsmethode auch zu biologischen Untersuchungen über die Herkunft anderer Organe, ebenso wie die Präzipitinreaktion benutzt werden.

So berichten Steffenhagen & Clough über die Differenzierung von Knochen und schreiben der Komplementbindung dabei etwa die gleiche Leistungsfähigkeit wie der Präzipitation zu. Nur bei einem, strömendem Wasserdampf ausgesetzten Knochen, sowie bei einem Sammlungspräparat wurde bei negativer Präzipitinreaktion partielle Komplementbindung beobachtet*).

Was den Umfang der Differenzierungsmöglichkeiten anlangt, so darf man im allgemeinen annehmen, daß die Komplementbindungsmethode mit der Präzipitinreaktion übereinstimmt.

Trommsdorff konnte das Bluteiweiß von Ratten und Mäusen in Uebereinstimmung mit den von Uhlenhuth & Weidanz bereits mittels Präzipitation erhobenen Befunden auch durch Komplementbindung differenzieren. Andererseits beschreibt Trommsdorff bei der Präzipitation ein Uebergreifen auf stärkere Konzentrationen der heterologen Eiweißart, das bei der Komplementbindungsmethode nicht eintrat. Doch gelingt nach den Untersuchungen von **Graetz**, denen sich diejenigen von Steffenhagen & Schoenburg anschließen, auch mittels Komplementbindung der Nachweis biologischer Beziehungen zwischen Ratte und Maus. Der Grad des Uebergreifens der Reaktion hängt danach wesentlich von der Individualität des Antiserums ab, und es stimmt nur mit der allgemein größeren Spezifität des Komplementbindungsverfahrens überein, wenn die Differenzen deutlicher zum Ausdruck kommen können, als bei der Präzipitation. Im allgemeinen wird man für die Differenzierung biologisch verwandter Arten schwächer wirkende Antisera mit Vorteil benutzen.

Dies entspricht einer schon von Bruck gemachten Angabe, daß es sich für die Differenzierung näherstehender Eiweißarten empfiehlt, schwach wirkende Antisera zu verwenden. Mit derartigen schwächeren Antiseris ist es Bruck gelungen, die Komplementbindungsmethode auch zur Differenzierung des Bluteiweißes verschiedener Affenarten und verschiedener Menschenrassen mit Erfolg heranzuziehen**). Der Unterschied dokumentiert sich hierbei naturgemäß nur als ein quantitativer, indem um so mehr Antigen zur Komplementbindung notwendig ist, je weiter die Art oder Rasse von derjenigen, welche zur Gewinnung des Antiserums gedient hat, entfernt ist.

Allerdings ist es Marshall & Teague, sowie Fitzgerald nicht gelungen, den Nachweis von Rassendifferenzen mittels Komplementbindung zu bestätigen.

Daß man auch das Eiweiß verwandter Tierarten durch die von Uhlenhuth inaugurierte Methode der kreuzweisen Immunisierung durch Komplementbindung

*) Nach Graetz läßt sich mittels Komplementbindung (wie auch durch Präzipitation) nachweisen, daß das Eiweiß der Flüssigkeit von Echinokokkencysten wesentlich mit dem Bluteiweiß des Cystenträgers identisch reagiert.

**) Unter schwach wirkenden Antiseris sind hierbei solche zu verstehen, welche nur noch mit einer 1000-fach verdünnten Lösung des homologen Antigens Komplementbindung ergeben. Man kann diese Forderung auch durch Verwendung geringer Mengen eines Antiserums erfüllen, das sich bei anderer Dosierung als hochwertig erweist.

mit großer Schärfe differenzieren kann, ist von UHLENHUTH besonders nachgewiesen worden.

Was die Frage der Organdifferenzierungen betrifft, so darf man annehmen, daß die Komplementbindung zum mindesten dasselbe leistet, wie die Präzipitation.

So ist die Organspezifität des Linseneiweißes, welche UHLENHUTH bereits durch die Präzipitinreaktion entdeckt hatte, durch die Untersuchungen von UHLENHUTH & RÖMER (cf. auch KÖNIGSTEIN) mittels komplementbindender Antikörper bestätigt worden. Im allgemeinen weisen die Untersuchungen von MICHAELIS & FLEISCHMANN, SCHÜTZE, MILLER u. a. darauf hin, daß eine Spezifität im morphologisch-anatomischen Sinne auch mittels Komplementbindung schwer oder gar nicht nachzuweisen ist. Immerhin scheint unter besonderen Kautelen auch hier eine Differenzierung zu gelingen. So beschreibt BRUCK die Differenzierung von Blut und Sperma bzw. Eiter mittels Komplementbindung. Nach FLEISCHMANN & DAVIDSOHN sollen die durch Immunisieren mit Organzellen erzeugten Antisera bei der Komplementbindung nicht auf das homologe Serum wirken.

Organspezifische Strukturen bei verschiedenen Organen können nach HALPERN auch durch Komplementbindung mit Antiseris, welche durch Autoimmunisierung erhalten wurden, nachgewiesen werden.

Zu Untersuchungen über das serobiologische Verhalten der Geschlechtszellen bei Fischen ist die Komplementbindungsmethode von DUNBAR herangezogen worden. Es ergab sich die interessante Tatsache, daß sich die weiblichen und männlichen Geschlechtszellen der untersuchten Fische von den übrigen Körpergeweben differenzieren lassen. Nach KODAMA kann man Kaviar und andere Fischrogen mittels der Komplementbindungsreaktion sicher differenzieren.

Bei dem Versuche, verschiedene Arten von Pankreatin und Papayotin zu differenzieren, gelangte SCHÜTZE nicht zu befriedigenden Ergebnissen.

Eine größere Reihe von Erfahrungen liegen über die Differenzierung der in der Milch vorhandenen Eiweißarten mittels Komplementbindung vor. Schon GENGOU beschreibt Unterschiede zwischen Lactoalbumin, Kasein und Laktoglobulin. Ausführliche Untersuchungen über diesen Gegenstand sind dann von BAUER, ENGEL und ihren Mitarbeitern, KOLLMEYER u. a. mitgeteilt worden. Nach diesen Autoren lassen sich die Eiweißkörper der Milch, Kasein einerseits, Albumin und Globulin andererseits mittels Komplementbindung differenzieren. Dabei erweisen sich beide Eiweißarten als artspezifisch. Selbst zwischen Laktoalbumin und Laktoglobulin ließen sich Differenzen auffinden, nicht dagegen zwischen den entsprechenden Eiweißkörpern aus Milch und Blutserum. Auch ließ sich durch die verwendeten Laktosera in deutlicher Weise die Milch von dem Blutserum derselben Art unterscheiden. Dagegen ergaben die mit Milchalbumin gewonnenen Antisera auch mit homologem Blutserum Komplementbindung, nicht dagegen die mit Milchkasein erzeugten. Es ließen sich also auch Antigene in der Milch nachweisen, die den im Blutserum enthaltenen nahestehen. Von Interesse war, daß die Kolostralmilch derartige Stoffe in weit höherem Maße besaß, so daß die durch Colostrum erzeugten Antisera oft auch mit dem homologem Blutserum starke Komplementbindung gaben.

Die Arbeiten von GRAETZ und BAUEREISEN gelangen im wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen und betonen, wie dies übrigens auch die obengenannten Autoren taten, den graduellen Charakter der nachweisbaren Differenzen.

Von Bedeutung ist die Koktostabilität, welche den Kaseinantigenen der Milch zukommt. Nach neueren Untersuchungen KUDICKES reagieren Antisera, welche mit roher Milch gewonnen sind, unter geeigneten Bedingungen auch mit homologem Blutserum, nicht aber mit gekochter Milch erzeugte Immunsera. Umgekehrt erhält man durch Immunisierung mit Blutserum Antisera, welche nur mit roher Milch reagieren und derart zwischen roher und gekochter Milch zu differenzieren erlauben.

Nach BROWNING & WILSON besteht eine Spezifität für das Globin, den histonartigen Eiweißbestandteil des Hämoglobins, indem ein durch Globininjektion erzeugtes Antiserum im Verein mit Globin Komplementbindung ergibt, während es in Kombination mit dem homologen Blut oder dem intakten Hämoglobin oder dem Serumalbumin nicht antikomplementär wirkt. Ebenso besteht aber auch Spezifität in bezug auf die Tierart; mit heterologem Globin wurde keine Komplementbindung erhalten.

Wie Bauer & Engel mitteilen, nimmt auch das Fibrinogen eine Sonderstellung ein, indem es bei der Komplementbindung zwar artspezifisch, aber von den Serumeiweißstoffen streng differenzierbar ist *).

Was den Nachweis von komplementbindenden Antikörpern gegenüber tierischen Antigenen anlangt, so wurde derselbe zuerst von Gengou geführt. Im allgemeinen kann man sagen, daß komplementbindende Antikörper immer in den Fällen nachgewiesen werden können, in denen mittels des älteren Verfahrens Präzipitine erhalten wurden. Es dürfte aber die Bildung der die Komplementbindung vermittelnden Antikörper noch einen weiteren Bereich haben, als die Präzipitinbildung.

So konnten z. B. Muir & Martin bei der Vorbehandlung von Kaninchen mit Meerschweinchenserum keine präzipitierende, wohl aber komplementbindende Antikörper nachweisen.

Für die Frage nach der Antigennatur von Nährstoffen ist der Antikörpernachweis mittels Komplementbindung durch Wassermann & Citron sowie Lüdke herangezogen worden.

Nicolle beschreibt das Vorhandensein von Antikörpern im Serum der gegenüber fremdartigem Blutserum überempfindlichen Tiere. Cantacuzène, Ciuca & Jonescu-Mihaiesti berichten über den Nachweis von komplementbindenden Antikörpern bei der Immunisierung mit Pepsin und Trypsin (vgl. hierzu auch Schütze, Pozerski)**).

b) Komplementbindung mit pflanzlichen Antigenen.

Die Komplementbindungsmethode kann natürlich auch zur Differenzierung von pflanzlichem Eiweiß herangezogen werden. Versuche in dieser Richtung liegen von Dunbar, sowie von Ballner, Wendelstadt und Fellmer vor.

---

*) Was die Veränderungen des Antigencharakters der Eiweißstoffe durch chemische Eingriffe anlangt, so bewähren Eisenalbuminate und Eiweißfällungen mit anderen Metallsalzen nach Untersuchungen von Ditthorn & Schultz im Komplementbindungsversuch ihren Charakter im Sinne der Artspezifität. Von Fleischmann wurde angegeben, daß bis zur Biuretfreiheit trypsinverdautes Serum seine Artspezifität einbüßt, indem das damit gewonnene Antiserum auch mit heterologem Blutserum Komplementbindung ergab. Freund hat jodiertes Eiweiß mittels Komplementbindung untersucht (cf. hierzu auch v. Dungern & Hirschfeld) und fand auch hierbei, daß durch die Jodierung der artspezifische Antigencharakter verloren geht. Was das Verhalten der durch Jodeiweiß erzeugten Antisera anlangt, so liegt in bezug auf die Komplementbindung nur ein Versuch in der Freundschen Arbeit vor, in welchem das erzeugte Antiserum artspezifische Antikörper enthielt, wenn es auch mit Jodeiweiß in etwas stärkerem Maße als mit genuinem Eiweiß Komplementbindung ergab. Angaben über antigene Eigenschaften von Abbauprodukten des Kaseins und Kaseinverbindungen siehe bei Gay & Robertson.

**) Verwiesen sei auf mannigfache Versuche, die Komplementbindungsmethode in Form des Antikörpernachweises gegenüber Organextrakten etc. zu klinischen Zwecken heranzuziehen, z. B. in der Schwangerschaft gegenüber Placentarextrakt als Antigen (Vayssière u. a.), bei Basedow gegenüber Schilddrüsenextrakten (Kolle, Papazolu, Ballner, Bauer und Streit u. a.) etc. Ergebnisse von praktisch-diagnostischer Dignität kommen hierbei vorläufig nicht in Betracht. Die bedeutungsvolle Serodiagnostik der Syphilis fällt nicht in den Rahmen dieses Aufsatzes. Dietrich beschreibt neuerdings eine Komplementbindungsreaktion beim Zusammenwirken des Serums fieberhaft erkrankter Menschen mit Jodothyrin, die sich unabhängig von der Wassermannschen Reaktion erwies.

Von einer Besprechung der Verwendung der Komplementbindung für die Serodiagnostik der Geschwülste, sowie für die zu praktischer Bedeutung gelangte Serumdiagnose bei Darmschmarotzern und Echinokokkenerkrankungen kann an dieser Stelle abgesehen werden, mit dem Hinweis auf die besonderen Kapitel dieses Handbuches.

Von besonderem Interesse sind hierbei wiederum die Untersuchungen DUNBARS über die Differenzierung der Geschlechtszellen. Danach gelingt es mittels der Komplementbindungsmethode einerseits die Pollen verschiedener Pflanzen voneinander, andererseits das Polleneiweiß von den übrigen Bestandteilen der homologen Pflanzen zu differenzieren*).

SCHÜTZE gelang bei dem Versuche, Hefearten zu differenzieren, keine Differenzierung zwischen Getreide- und Kartoffelhefe, dagegen Trennung von ober- und untergäriger Bierhefe und zwischen den letzteren.

Von praktischer Bedeutung ist der Nachweis von Ricinussamenbestandteilen in Futtermitteln mittels der Komplementbindung. Wie BIERBAUM gezeigt hat, eignet sich die Komplementbindungsmethode für diesen Zweck vorzüglich und übertrifft die anderen Verfahren erheblich durch strenge Spezifität und Empfindlichkeit.

Zusätze von $^1/_2$ Proz. Ricinussamen lassen sich noch einwandsfrei nachweisen. Bei erhitztem und derart unschädlich gewordenem Ricinussamen fällt jedoch die Komplementbindung negativ aus.

c) Komplementbindung mit bakteriellen Antigenen.

Unter Benutzung von Bakterien als Antigen ist die Komplementbindung von BORDET, sowie BORDET & GENGOU als serodiagnostische Methode eingeführt worden. Die genannten Autoren erblickten in der Komplementbindung den indirekten Ausdruck der Ambozeptorwirkung und suchten derart den Bereich des Ambozeptornachweises auch auf solche Bakterienarten auszudehnen, welche gegenüber der Bakteriolyse eine gewisse Resistenz besitzen und daher eine sinnfällige direkte Antikörperwirkung vermissen lassen. Während BORDET & GENGOU mit Bakterien arbeiteten, wurde von WASSERMANN & BRUCK, die die Komplementbindung auch zum Nachweis von bakteriellen Antigenen heranzogen, die bedeutsame Tatsache festgestellt, daß sich auch gelöste Bakterienstoffe (Extrakte) für die Komplementbindung eignen.

Damit waren Ausblicke für eine neuartige diagnostische Verwertung eröffnet, deren Ziele von WASSERMANN & BRUCK in ihrer ersten Arbeit dahin formuliert wurden, „bei der Verwendung eines hochwertigen von Tieren gewonnenen Immunserums kleinste Mengen in Körpersäften des Kranken vorhandener gelöster Bakteriensubstanzen, beispielsweise bei Meningitis in Gelenkpunktionsflüssigkeiten und chronischen Ausflüssen aus den Genitalien, bei Gonorrhöe, bei anderen Krankheiten im Serum etc. zwecks Stellung der Diagnose aufzufinden". Der wesentliche Fortschritt, welcher in der Entdeckung der Verwendbarkeit gelöster Bakteriensubstanzen besteht, wird am besten charakterisiert durch die Ausführungen WASSERMANNS:

„Die von diesen Autoren (WASSERMANN & BRUCK) statt der Vollbakterien gewählten Bakterienextrakte gestatten die Herstellung eines haltbaren quantitativ einzustellenden Standardmaterials. Sie ermöglichen dadurch das für die praktische Diagnostik unerläßliche quantitative Arbeiten. Vor allem ermöglicht diese Versuchsanordnung eine Erweiterung unserer bisherigen Kenntnisse dahin, daß es auch gelingt, gelöste Bakteriensubstanzen in Körperflüssigkeiten intra vitam mittels der Komplementbindung nachzuweisen. Denn erst mit dem Moment, wo statt der Bakterienaufschwemmungen Extrakte, also gelöste Substanzen verwendet werden, konnte die BORDETsche Komplementbindung auch auf ganz neue Gebiete übertragen werden, d. h. auf diejenigen Infektionskrankheiten, deren Erreger uns überhaupt noch unbekannt sind, bzw. deren Erreger in Kulturen zu gewinnen bisher unmöglich ist."

In diesen Ausführungen sind neben der Ausdehnungsfähigkeit des Gebietes die methodischen Vorteile, welche die Bakterienextrakte gegenüber den von

*) Nach DUNBAR wirken hingegen die mit Pollenextrakten erzeugten Antisera nicht präzipitierend.

Bordet & Gengou zuerst benutzten Bakterienemulsionen besitzen, deutlich hervorgehoben. Sie bestehen:

1) in der Haltbarkeit und daher größeren Konstanz des Reagens,
2) in der geringeren antikomplementären Wirkung.

Von Neufeld ist demgegenüber auf einen Vorteil der Bakterienemulsionen aufmerksam gemacht worden, welcher darin besteht, daß man vor dem Zusatz von Blut und hämolytischem Ambozeptor die Bakterien durch Zentrifugieren aus dem Reaktionsgemisch entfernen und dadurch ein etwaiges Ueberspringen des bereits gebundenen Komplementes vermeiden kann (cf. auch Kolle, Krumbein & Schatiloff, Miessner & Trapp u. a.).

Wenn es sich um die Differenzierung von Bakterien oder um den Nachweis von spezifischen antibakteriellen Antikörpern mittels Komplementbindung handelt, so ist natürlich die Herstellung von geeigneten Bakterienemulsionen oder -extrakten das erste Erfordernis.

Bakterienemulsionen werden in der Regel durch Abschwemmen 24-stündiger Agarkulturen in physiologischer Kochsalzlösung (meist 5 ccm) hergestellt (Bordet & Gengou). Man wird dabei natürlich für gleichmäßige Verteilung zu sorgen haben.

Zur Herstellung von Bakterienextrakten sind verschiedene Verfahren angegeben worden.

Wassermann & Bruck, sowie Wassermann & Citron (künstliche Aggressine) gingen folgendermaßen vor:

Eine Kollesche Schale wird mit der zu verwendenden Bakterienart geimpft und nach 24-stündigem Wachstum mit 5—10 ccm physiol. Kochsalzlösung oder sterilisierten destillierten Wassers abgeschwemmt. Die Aufschwemmung wird 24 Stunden im Schüttelapparat bei Zimmertemperatur der Autolyse überlassen und dann scharf zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit, die völlig klar sein soll, wird bis zu einem Gehalt von 0,5 Proz. mit Phenol versetzt. Bei resistenteren Bakterien wird der phenolisierte Extrakt nachträglich 3 Stunden auf 44° erhitzt.

Leuchs hat das Verfahren, wie folgt, modifiziert: Er läßt die Bakterienemulsion zur Abtötung erst 24 Stunden bei 60°, schüttelt dann 48 Stunden bei Zimmertemperatur, zentrifugiert bis zur völligen Klärung und versetzt den Abguß mit Phenol.

Die längere Zeitdauer, welche die Herstellung dieser Bakterienextrakte erfordert, und welche besonders für die Differenzierung von Bakterien zu praktisch-diagnostischen Zwecken ungelegen sein kann (cf. de Besche & Kon), vermeidet das Verfahren von Altmann & Schultz, welche sich der von Uhlenhuth beschriebenen bakteriolytischen Funktion des Antiformins bedienen:

Eine 24-stündige Agarkultur wird in 10 ccm 2-proz. Antiformins zur Lösung gebracht, die in 30 Minuten bei 40—50° oder in 5 Minuten bei 75—100° erfolgt. Der Ueberschuß von Alkali wird nun durch Zufügen von 5-proz. Schwefelsäure (Prüfung gegen Lackmuspapier) neutralisiert. Das überschüssige Chlor wird durch 5-proz. Natriumsulfitlösung (Prüfung gegen Jodkali-Stärkepapier) entfernt. Jedoch sind die bei 75—100° hergestellten Extrakte bereits chlorfrei.

Neben der raschen Herstellbarkeit werden als Vorzüge der Antiforminextrakte vor den wässerigen Schüttelextrakten die minimale Eigenhemmung, sowie große Empfindlichkeit und Spezifität beschrieben (cf. auch Miessner & Trapp).

Pfeiler & Weber geben neuerdings an, daß das Schütteln bei der Herstellung der Bakterienextrakte überflüssig sei. Sie filtrieren die Kochsalzaufschwemmungen von Kulturen, die durch 2-stündiges Erhitzen auf 70° abgetötet sind, durch Glaswolle und erhalten ein sofort gebrauchsfähiges Filtrat (Zentrifugieren). Auch erhält man nach den genannten Autoren durch $^1/_2$-stündiges Kochen der durch Glaswolle filtrierten Bacillenaufschwemmungen nach dem Zentrifugieren für die Komplementbindung verwertbare „Kochextrakte", die wenigstens bei Rotz, Schweinepest u. a. als vollkommener Ersatz für Schüttelextrakte angesehen werden konnten.

Außer Bakterien-Emulsionen und -Extrakten sind zum Antikörpernachweis auch besondere bakterielle Präparate, so Tuberkuline für die Tuberkulosediagnostik (Wassermann & Bruck), Mallein für die Rotzdiagnostik (Valenti), das Chantemessesche Typhuspräparat für die Typhusdiagnostik (Zupnik & Spät)

herangezogen worden*) (cf. die entsprechenden Kapitel dieses Handbuches). Bei Infektionskrankheiten, deren Erreger nicht bekannt oder nicht in Reinkultur züchtbar sind, kommen endlich auch Organextrakte (oder Körperflüssigkeiten) als Träger der bakteriellen Antigene in Betracht, ebenso dann, wenn es sich darum handelt, gelöste bakterielle Stoffe in den Organen und Säften des Organismus nachzuweisen (WASSERMANN & BRUCK).

Die antigenen Stoffe der Bakterien sind nach den Angaben der Autoren im Gegensatz zu den Antigenen des Blutserums relativ stabil.

Nach WEIL sind sie gegenüber einem $^1/_4$-stündigem Erhitzen auf 100° resistent (vgl. auch PFEILER & WEBER), nach den Untersuchungen von ALTMANN & SCHULTZ vertragen auch die Antiforminextrakte Erhitzen auf 100°. LEVADITI & MUTERMILCH beschrieben die Löslichkeit bakterieller Antigene in 85-proz. Alkohol. Diese Angabe dürfte durch die neueren gründlichen Untersuchungen von PRAUSNITZ widerlegt sein. Nach PRAUSNITZ zeigen nämlich alkoholische Bakterienextrakte (Cholera) ganz unspezifische Komplementbindung, während das spezifisch wirkende Antigen wohl quantitativ im Alkoholrückstand zurückbleibt. Die Alkoholextraktion eignet sich daher nach PRAUSNITZ für die Reinigung des bakteriellen Antigens zum Zwecke der Komplementbindung gerade in dem Sinne, daß unspezifische die Reaktion störende Leibessubstanzen entfernt werden, ohne Schädigung des echten Antigens**).

Was die Ausführung des Komplementbindungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik anlangt, so sind natürlich auch hier die methodologischen Vorschriften maßgebend, wie sie bereits bei der Besprechung der allgemeinen Methodik und des Nachweises von tierischen Antigenen mittels Komplementbindung erörtert wurden. Besonders ist zu fordern, daß bei positiver Reaktion jede der beiden Komponenten selbst in einem gewissen Ueberschuß der miteinander reagierenden Dosen die Hämolyse unbeeinflußt läßt.

In manchen Fällen dürfte es sich auch empfehlen, auf etwaige hämolytische Wirkungen der Bakterienaufschwemmungen oder Bakterienextrakte zu achten, die eine stattgefundene Komplementbindung larvieren oder einwandsfreie Kontrollen in bezug auf Eigenhemmung vortäuschen können. Man überzeugt sich hierüber in zweifelhaften Fällen durch einen Kontrollversuch, in welchem absteigende Mengen des Antigens ebenso wie bei der Prüfung auf Eigenhemmung mit Komplement digeriert werden, bei dem Blutzusatz aber das Zufügen von Ambozeptor unterlassen wird.

Zum Antigennachweis mittels Komplementbindung muß man natürlich Antisera bekannter Herkunft in Händen haben, die zweckmäßig durch $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 55° inaktiviert werden. Höhere Temperaturen (cf. KOLLE, KRUMBEIN & SCHATTILOFF u. a.) sind besser zu vermeiden.

Für Herstellung und Konservierung der Antisera kommen für die Zwecke des Komplementbindungsverfahrens kaum besondere Vorschriften in Betracht. Nur ist dabei auf die eigenhemmende Wirkung der Antisera besonders zu achten. Bereits ALTMANN hat bei Komplementbindungsversuchen mit Antistreptokokkenserum die Erfahrung gemacht, daß dem Zeitpunkt des Aderlasses in dieser

*) Mallein gibt für die Serodiagnostik des Rotzes nach MIESSNER & TRAPP schwankende und weniger befriedigende Resultate, als Rotzbacillenextrakte.

**) Ueber Lipoidlöslichkeit der als Antigene fungierenden Stoffe bei gewissen Anwendungsformen der Komplementbindung (Echinokokken, Bandwürmer, Tuberkulose und säurefeste Bacillen, Syphilis, Lepra etc.) vgl. die speziellen Kapitel dieses Handbuches. Bei Bandwürmern, Echinokokken, Tuberkelbacillen wird insbesondere von K. MEYER, MUCH, DEILMANN, CITRON & KLINKERT u. a. die Lipoidnatur spezifischer Antigene angenommen (vgl. hierzu LANDSTEINER, dieses Handb., Bd. 2, S. 1284). Bei der Serodiagnostik der Syphilis und der entsprechenden Reaktion bei Lepra kann man hingegen kaum mehr von Antigenen im eigentlichen Sinne sprechen.

Hinsicht Beachtung zu schenken ist. Eine frühere Blutentnahme kann ein Serum ergeben, das durch starke Eigenhemmung die Ausführung der Komplementbindungsmethode nicht gestattet, während bei einer späteren Blutentnahme diese Störung fortfällt (vgl. hierzu auch die Arbeiten von Aoki, Müller, Gaethgens & Aoki, Hara u. a.)*).

Aus hohen Titerwerten bei anderen Immunitätsreaktionen (insbesondere Agglutination) ist nicht ohne weiteres auf die Eignung des Antiserums zur Komplementbindung zu schließen. Vielmehr kommt es vor, daß gerade stark agglutinierende Sera nur geringe Komplementbindung ergeben und umgekehrt. Möglicherweise spielt die Eigentümlichkeit des zur Immunisierung benutzten Stammes hierbei eine Rolle (cf. hierzu Altmann, Amiradzibi u. a.)**).

Bei der Heranziehung der Komplementbindungsmethode zur Differenzierung von Bakterien empfiehlt es sich grundsätzlich, Reihenversuche anzustellen, in denen die eine der beiden Komponenten (Antigen oder Antiserum) in absteigenden Mengen teilnimmt.

Ob man das Antigen (Bakterienemulsion oder Extrakt) variieren läßt oder das Antiserum, erscheint von vorneherein gleichwertig. Von der Methodik der Agglutination und der Bakteriolyse her ist man gewohnt, mit absteigenden Serummengen zu arbeiten. Jedoch ist zu berücksichtigen, daß bei diesen Methoden des direkten Nachweises der stattgehabten Reaktion, welche sich in der Veränderung des Antigens dokumentiert, eine gewisse Menge des letzteren erforderlich ist, während bei dem Antigennachweis mittels Komplementbindung eine Begrenzung in diesem Sinne nicht besteht. Man kann daher die Bakteriendifferenzierung mittels Komplementbindung auch durch Digerieren einer einheitlichen Serummenge mit absteigenden Antigendosen ausführen, wie es von vorneherein durchaus rationell erscheint und bei der Differenzierung von tierischen Antigenen allgemein üblich ist. Der Zweck des Reihenversuchs, welcher ja zum wesentlichen Teil bei der Differenzierung darin besteht, durch fortschreitende Verdünnung die Funktion von Partialantikörpern auszuschalten, welche auf verwandte Arten übergreifen, kann jedenfalls sowohl durch Verdünnen des bakteriellen Antigens wie auch durch Verdünnen des Antiserums erreicht werden***).

Jedoch kommt bei bakteriellen Antigenen noch der Umstand in Betracht, daß die Emulsionen und Extrakte häufig an und für sich mehr oder weniger stark antikomplementär wirken können, und daß die Reaktionsbreite der spezifischen Antigenfunktion beschränkt sein kann. Da zudem die Komplementbindung, wie bereits besprochen, von den quantitativen Verhältnissen zwischen Antigen und Antikörper weitgehend beherrscht wird, so muß für die Zwecke bakteriologischer Diagnostik vor einer schematischen Versuchsanordnung gewarnt werden.

Am geeignetsten erscheint es uns, das Antiserum in absteigenden Mengen mit mehreren Antigendosen zu erproben. Handelt es sich um den Nachweis scharfer Differenzierung, so ist es dann ratsam, geringe Antiserumdosen zu verwenden und diese mit absteigenden Antigendosen zusammenwirken zu lassen. Man kann derart zu recht markanten Differenzierungen gelangen, wie das z. B. die Untersuchungen von Dean, welche noch deutliche Unterscheidungen innerhalb der Paratyphus-B-Gruppe ergaben, dartun. Bei Verwendung größerer Antiserumdosen wird man ein mehr oder weniger starkes Uebergreifen auf verwandte Arten zu erwarten haben und derart zu Gruppenreaktionen gelangen.

*) Ueber den Einfluß von Bakterienwachstum auf eigenhemmende Serumwirkungen vgl. Craigh, Hara.

**) Verwiesen sei auch auf die Angaben von Sobernheim über Tuberkulosesera, die bei starker Agglutinations- und Präzipitationskraft keine Komplementbindung verursachten, jedoch nach längerer Aufbewahrung positiv reagierten (Hemmungsstoffe, vgl. hierzu auch Calmette & Massol).

***) Nach den Erfahrungen bei der Komplementbindung mit tierischen Antigenen hat das Arbeiten mit absteigenden Antigenmengen sogar vielleicht gewisse Vorzüge. Denn es hat sich hierbei ergeben, daß die Variationsbreiten bei der Titrierung verschiedener Antisera bei fallenden Antigenmengen markanter zum Ausdruck kommen können, als bei Verwendung abnehmender Antikörperdosen, indem die zur vollständigen Komplementbindung notwendigen Antiserummengen meist nicht wesentlich unter eine bestimmte Grenze (0,02—0,005 ccm) herabgesetzt werden können.

Was die Kontrollen anlangt, so müssen selbstverständlich beide Komponenten stets nach den bekannten Prinzipien auf antikomplementäre Wirkungen kontrolliert werden.

Wenn irgend möglich, empfiehlt es sich dabei, sich nicht mit der Kontrollierung des doppelten Multiplums der reagierenden Dosis zu begnügen, vielmehr auch die einfache Menge auf Eigenhemmung zu prüfen. Für Reihenversuche ergibt sich daraus das Postulat, die ganzen Reihen doppelt auszuführen, einmal mit und einmal ohne Zusatz der in gleicher Dosis teilnehmenden Komponente.

Ueber die Breite der anzusetzenden Reihen lassen sich schwer bestimmte Vorschläge machen. Die obere Grenze der zu verwendenden Dosen ist durch die Forderung begrenzt, daß sie und auch ein Ueberschuß von ihnen nicht an und für sich antikomplementär wirken dürfen.

Wenn man mit dem benutzten Antiserum gut vertraut ist, so werden sich durch Erfahrung bestimmte Grenzen ergeben, innerhalb deren man die Dosen variiert. So wird man auch im speziellen Falle eng begrenzte Dosierungsbreiten ausfindig machen können, die sich für die Reaktion gut eignen. Trotzdem dürfte von einer schematischen Verwendung bestimmter Mengen abzuraten sein, da bei einer Methode, deren Ergebnis so sehr von dem quantitativen Verhältnis der reagierenden Komponenten abhängig ist, und der geringen Möglichkeit, den Antigengehalt der Extrakte oder Suspensionen abzuschätzen, ein einwandfreies Ergebnis nur bei genügender Variation der Dosen gewährleistet werden kann. Zum mindesten wird man im anderen Falle mit den Schlußfolgerungen aus negativen Versuchsresultaten sehr vorsichtig sein müssen.

Daß bei Differenzierungsversuchen der Kontrolle der Spezifität Aufmerksamkeit geschenkt werden muß, ist von vorneherein selbstverständlich.

Zwar ist ja Voraussetzung, daß man das Antiserum, mit dem man arbeitet, in bezug auf seine spezifische Wirkung kennt; trotzdem werden Kontrollen mit dem homologen und einem heterologen Antigen einerseits, mit Normalserum oder heterologem Antiserum andererseits stets wünschenswert erscheinen müssen.

Wir betrachten es an dieser Stelle nicht als unsere Aufgabe, auf die Ergebnisse der Differenzierungsversuche im einzelnen näher einzugehen. Es sei in dieser Hinsicht auf die Kapitel über die einzelnen Infektionserreger sowie auf frühere zusammenfassende Darstellungen verwiesen. Die Angaben der Autoren lauten zum Teil widersprechend, was wohl auch auf die technischen und methodischen Schwierigkeiten, welche das Komplementbindungsverfahren besitzt, zurückzuführen sein dürfte.

Daß die Antikörper, welche als Reagens für die Differenzierung der Bakterien dienen, bei der Komplementbindung vom theoretischen Standpunkte aus ebenso spezifisch sind, wie bei den anderen Immunitätsreaktionen, ist ja auf Grund der wissenschaftlichen Begründung des Phänomens von vorneherein anzunehmen. In praktischer Hinsicht fragt es sich nur, ob die Empfindlichkeit der Methode nicht zu fein ist, so daß zum Nachteil der diagnostischen Verwendbarkeit gemeinsame Partialrezeptoren der Bakterienarten mehr als erwünscht aufgedeckt werden. Von diesem Gesichtspunkte aus muß aber bei scheinbarem Fehlen einer scharfen Spezifität die Forderung mit allem Nachdruck gestellt werden, die Versuchsanordnung quantitativ zu variieren. Diese Kautelen, unter denen man ein ausgesprochen spezifisches Gepräge eigentlich erst erwarten kann, erscheinen zumal im Beginn der Erprobung des Verfahrens sicherlich nicht immer hinreichend erfüllt.

Auf die zunehmende Vertrautheit mit den gerade für die Komplementbindung etwas kompliziert liegenden Verhältnissen ist es wohl zurückzuführen, daß die Erfahrungen Bordets & Gengous, sowie die ersten von Wassermann & Bruck, Kolle & Wassermann (vgl. auch

Vannod, Krumbein und Schatiloff u. a.) bei der Differenzierung von Kokkenarten*) erhobenen Befunde späterhin auch bei der Differenzierung von anderen Bakterien immer mehr Betätigung fanden.

Als Beispiele derartiger Feststellungen seien die Untersuchungen in der Typhus-, Paratyphus- und Coligruppe erwähnt, in welcher bereits Leuchs, Ballner & Reibmayr, Sacquépée, Sobernheim & Seligmann, Altmann & Rauth u. a. die Komplementbindung erfolgreich anwandten und Altmann, sowie insbesondere Dean zu sehr scharfen Differenzierungen gelangten**). Verwiesen sei ferner auf die von Ballner & Reibmayr, Neufeld & Haendel, insbesondere de Besche & Kon, Bocchia u. a. ermittelte Differenzierung von Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen, während hierbei früher Ruffer, Markl, Schütze, Neufeld & Haendel, Haendel zu weniger günstigen Ergebnissen gelangt waren. El-Tor-Vibrionen verhalten sich auch bei der Komplementbindung, wie Neufeld & Haendel, de Besche & Kon gezeigt haben, mit Choleravibrionen identisch. Auch in den Cholerafaeces konnten von Nedrigailoff spezifische Choleraantigene (durch Berkefeldkerzen nicht filtrierber) nachgewiesen werden; nach Amako & Kojima eignet sich das Verfahren für eine rasche serologische Choleradiagnose (event. nach Peptonwasseranreicherung). Mit mehr oder weniger gutem Erfolg konnten auch verschiedene Dysenteriebacillen differenziert werden (cf. Dopter, Schütze, Haendel, Kolle, Heiler & de Mestral, Amako & Kojima)***). Erwähnenswert sind die Untersuchungen von Bordet & Gengou, denen die Komplementbindung zur Identifizierung des von ihnen entdeckten Keuchhustenbacillus und zu dessen Differenzierung von Influenzabacillen diente (cf. auch Wollstein, Seiffert, Baecher & Menschikoff, Odaira u. a.).

Weniger günstig sind die Erfahrungen über Differenzierung bei anderen Gruppen (Kapselbacillen, Tuberkulose, Diphtherie, Streptokokken u. a.). Im einzelnen sei auf die speziellen Kapitel des Handbuches verwiesen.

Wegen der schwierigen und langwierigen Methodik wird das Komplementbindungsverfahren für die Praxis der serologischen Bakteriendiagnose im allgemeinen wohl weniger gern herangezogen, als es den in manchen Fällen gesicherten experimentellen Grundlagen entspricht, zumal wenn Agglutination und Bakteriolyse dasselbe leisten.

Auch bei Verwendung der Komplementbindung zur Differenzierung kann, wie bei anderen Immunitätsreaktionen, die Verwendung mehrerer Antisera, resp. polyvalenter Sera ratsam sein, da manche Stämme sich different verhalten können (cf. hierzu z. B. die Angaben von Baecher & Hachla über Meningokokken).

Neben der Differenzierung von Bakterienarten kann die Komplementbindungsmethode unter Umständen auch zum Nachweis von bakteriellen Antigenen in vivo, d. h. in den Organen und Säften des infizierten Organismus in Betracht kommen, eine Konsequenz, die Wassermann & Bruck von vorneherein aus der Eignung der Bakterienextrakte zur Komplementbindung gezogen haben†).

Indessen sind die Erfahrungen über diese Art des Vorgehens nach den ersten ermutigenden Angaben von Wassermann & Bruck ziemlich spärlich geblieben, und von einigen Autoren (Moreschi, Braun) sind theoretische Bedenken gegen die Möglichkeit des Nachweises bakterieller Antigene im Organismus geäußert worden. Zwar ergibt sich auch aus den Arbeiten der genannten Autoren, daß der Nachweis der Antigene mittels Komplementbindung möglich ist, jedoch

---

*) Ueber Differenzierung von Staphylokokken und Sarcinen mittels Komplementbindung vgl. Altmann & Blühdorn, von Bac. bifidus communis und Streptobac. faecalis vgl. Blühdorn.

**) Die Heranziehung der Komplementbindung zum Nachweis von Typhusbacillen im Wasser ist von Volpino & Cler vorgeschlagen worden, wogegen aber von Rösler (cf. auch Satta & Vanzetti) Einwendungen erhoben wurden.

***) Ueber Verlust der Komplementbindungsfähigkeit bei Fortzüchtung der Dysenteriebacillen im Immunserum vgl. Amako.

†) Angaben über Wertbemessung von Tuberkelbacillen und ihren Derivaten durch Komplementbindung mittels Tuberkuloseserum siehe bei Ruppel & Rickmann.

sollen nach ihren Angaben Mengen der bakteriellen Antigene erforderlich sein, hinter denen die im infizierten Organismus günstigenfalls kreisenden erheblich zurückbleiben müßten. Wenn dem so ist, so wird man für den Antigennachweis im Organismus die Methode der Komplementbindung möglichst empfindlich gestalten müssen, und es erscheint daher gerade für diesen Zweck geboten, einen Ambozeptor- oder Komplementüberschuß zu vermeiden*).

Methodologisch lassen sich im übrigen für diese Anwendungsmöglichkeit keine besonderen Vorschriften geben. Es gelten im allgemeinen auch hier die schon erörterten Gesichtspunkte. Besonderer Beachtung wert erscheint beim Arbeiten mit Organextrakten die Kontrolle der hämolytischen Wirkung, da Organextrakte, wie wir seit den Untersuchungen von Metschnikoff, Tarassewitsch, sowie Morgenroth und Korschun wissen, oftmals in erheblichem Grade hämolytisch wirken und daher eine positive Komplementbindungsreaktion larvieren können.

Angaben über den Antigennachweis in vivo liegen nur in geringer Zahl vor, und eine wesentliche praktische Bedeutung kommt diesem Verfahren bisher nicht zu.

Ueber positive Ergebnisse des Antigennachweises im Blutserum, in Körperflüssigkeiten und Organen wurde zuerst bei der Tuberkulose (Wassermann & Bruck, Bruck, Lüdke, Marmorek u. a.) berichtet, wogegen andere Autoren (Meyer, Cohn, Bauer u. a.) zu negativen Ergebnissen gelangten**). Im übrigen stehen vereinzelten Angaben von Bruck, Citron, Lüdke, Moses, Djoubelieff bei Meningokokkenerkrankungen, Schweinepest, Typhus, Pest, Milzbrand u. a. zahlreiche negative Befunde (Micheli & Borelli, Zupnik & Spät, Levy, Bruck, Tuschinsky, Seligmann & Klopstock u. a.) gegenüber.

Für den Nachweis von antibakteriellen Antikörpern mittels Komplementbindung kommen im allgemeinen die nämlichen Ueberlegungen in Betracht, wie für die Identifizierung der Antigene. Als Testobjekte können gleichfalls Bakterienemulsionen oder Extrakte benutzt werden, wobei die letzteren auch hinsichtlich der Forderung eines konstanten und haltbaren Antigenmaterials Vorteile darbieten. Außerdem können gerade für die Zwecke des Antikörpernachweises bakterielle Präparate und Organextrakte als Antigene herangezogen werden.

Die Frage, ob zur Komplementbindung relativ große Antigendosen erforderlich sind, ist für den Antikörpernachweis belanglos, da ja beliebige Antigenmengen verwendet werden können, wenn sie nur unterhalb derjenigen Dosis liegen, welche an und für sich antikomplementär wirkt. Um den zuerst von Weil & Nakayama erhobenen Summationseinwand vollkommen auszuschließen, empfiehlt es sich auch hier, als Antigenmengen im allgemeinen höchstens diejenige Dosis zu wählen, deren doppeltes Multiplum der hemmenden Wirkung entbehrt. Jedoch wird man, wie schon erwähnt, in manchen Fällen besonders dann, wenn das antikörperhaltige Serum an und für sich durch seinen natürlichen Bestand an hämolytischen Ambozeptoren die Hämolyse verstärkt, nicht allzu rigoros in dieser Forderung sein müssen***). Selbstverständlich muß stets

*) Andererseits ist Variation der Antiserumdosen erforderlich, zumal kleine Antiserumdosen zum Nachweis geringer Antigenmengen günstiger sein können als große (vgl. insbesondere Dean). Bei größeren Antiserummengen ist auch dem Gehalt des Serums an hämolytischen Ambozeptoren Beachtung zu schenken und vielleicht gerade für das hier diskutierte Anwendungsgebiet die Benützung anderer hämolytischer Systeme (etwa Rinderblut) ratsam, wenn nicht das Komplement unter Zusatz der im Hauptversuch zur Verwendung gelangenden Antiserumdosis austitriert wird.

**) Angaben über Komplementbindung durch das Marmoreksche Tuberkuloseserum mit Urin von Tuberkulösen als „Antigen" siehe bei Bergeron, vgl. jedoch Citron & Klinkert, nach denen es sich hierbei um „Antikörper" gegen pathologisch veränderte Lipoidstoffe handelt.

***) Ueber Maßnahmen zur Berücksichtigung der Interferenz des Gehaltes an hämolytischen Ambozeptoren in dem als Antikörperträger fungierenden Serum vgl. die Ausführungen an früherer Stelle, Weinberg u. a.

die Kontrolle auf Spezifität durch Heranziehung von Normalserum, eventuell auch von heterologen Antiseris durch Parallelversuche gewährleistet sein.

Was die Dosierung der Reagentien beim Antikörpernachweis anlangt, so lassen sich ebensowenig wie für die Differenzierung von Antigenen allgemein gültige einheitliche Angaben machen, zumal die Abhängigkeit der Komplementbindung von den optimalen Beziehungen zwischen Antigen und Antikörper auch hier berücksichtigt werden muß.

Es kann auch für den Antikörpernachweis nicht ohne weiteres empfohlen werden, Reihenversuche mit absteigenden Antiserummengen anzustellen. Unter Umständen kann das Arbeiten mit absteigenden Antigenmengen von Vorteil sein, worauf z. B. die von Engel & Bauer vorgenommenen Titrierungen des Antituberkulingehalts hinweisen*).

Um die in der Mehrzahl der Fälle günstigen Bedingungen der Komplementbindung für eine spezielle Fragestellung zu eruieren, muß man nach alledem, wenn nicht ein glücklicher Griff von vorneherein optimale Relationen schafft, nach Möglichkeit variieren, bevor man auf ein positives Urteil für den Antikörpernachweis verzichten will. Zu orientierenden Versuchen kann empfohlen werden, zunächst Reihen mit absteigenden Mengen von Antiserum (etwa 0,2—0,025 ccm) anzulegen, in denen jedes Glied etwa das doppelte Multiplum der folgenden Menge enthält. Zu diesen Antiserumreihen, die in einer Vielheit auszuführen sind, werden absteigende, aber in der einzelnen Reihe gleichbleibende Antigenmengen zugesetzt; ein Reihenversuch bleibt zur Kontrolle ohne Antigenzusatz**).

Bei starker Eigenhemmung des auf Antikörper zu untersuchenden Serums empfiehlt es sich, eine zu späterer Zeit neu zu entnehmende Serumprobe zu untersuchen, da, wie bereits an früherer Stelle erwähnt, unter Umständen Eigenhemmungen bei später erfolgender Blutentnahme nicht mehr vorhanden zu sein brauchen.

Gerade bei derartigen orientierenden Versuchen ist der Verfolg des zeitlichen Ablaufs der Hämolyse sehr anzuraten, da temporäre Hemmungen, die späterhin durch die fortschreitende Hämolyse larviert werden, bereits wichtige Anhaltspunkte für die weitere Gestaltung der Versuchsanordnung ergeben können.

Erlangt die Komplementbindung im speziellen Falle eine allgemeinere serodiagnostische Bedeutung, so werden die Erfahrungen aus der Praxis für die Praxis relativ enge Grenzen ergeben, innerhalb deren quantitative Abstufungen des Antigens und des Antiserums ausreichen, wie das ja insbesondere bei der Wassermannschen Syphilisreaktion und bei der Serodiagnostik der Rotzkrankheit der Fall ist.

Allerdings ist dann immerhin die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß trotz exakten Arbeitens gelegentlich eine positive Reaktion nicht aufgedeckt werden kann, weil die zum Zustandekommen der Komplementbindung günstigen Bedingungen außerhalb der für das praktische Arbeiten gewählten Variationsbreite liegen.

Um Fehlerquellen übersehen und vermeiden zu können, ist vielleicht gerade für den Antikörpernachweis mittels Komplementbindung folgende Ueberlegung am Platze. Durch die umfangreichen Erfahrungen, welche die gewaltige praktische Bedeutung der Wassermannschen Syphilisreaktion gezeitigt hat, wissen wir einerseits, daß

*) Zweig empfiehlt neuerdings zum Nachweis kleiner Antikörpermengen (speziell bei Tuberkulose) absteigende Dosen des aktiven Serums (ohne weiteren Komplementzusatz) in zwei Parallelreihen mit und ohne Antigen zu digerieren und das Unterschiedsmaximum des Hämolysegrades in entsprechenden Röhrchen der beiden Reihen der Beurteilung des Ergebnisses zugrunde zu legen. Ein derartiges Vorgehen dürfte jedoch unseres Erachtens hinreichender Kontrollen entbehren und daher nur bei negativem Resultat eine gewisse Bedeutung besitzen.

**) Das Maximum der zu verwendenden Antigendosen muß sich aus einem Vorversuch über die eigenhemmende Wirkung ergeben.

das Blutserum bei Syphilis und einigen anderen Krankheiten (Lepra, Malaria, gewisse Protozoeninfektionen) im Verein mit geeigneten Organextrakten durch Komplementbindung reagiert, daß aber andererseits zum Zustandekommen dieser Reaktion nicht ätiologisch-spezifische Antigene erforderlich sind, daß sich vielmehr die spezifischen Extrakte wenigstens in der Mehrzahl der Fälle durch normale, ja sogar durch chemisch-isolierbare Stoffe ersetzen lassen*). Insbesondere bei der Untersuchung menschlicher Blutsera auf komplementbindende Antikörper wird man daher zu berücksichtigen haben, daß bei Syphilis und in analoger Weise reagierenden Krankheiten eine spezifische Komplementbindung vorgetäuscht werden kann, die in Wirklichkeit den Ausdruck einer Wassermannschen Reaktion bedeutet.

Auch bei Verwendung von Bakterien oder ihren Extrakten als Antigen ist dieses Vorkommnis nicht auszuschließen, nachdem die Untersuchungen von G. Meier (vgl. Porges & Meier), Schatiloff & Isalolinsky u. a. erwiesen haben, daß sich auch Bakterienextrakte für die Wassermannsche Reaktion mehr oder minder gut geeignet erweisen können**). Besondere Beachtung verdienen aber die hier skizzierten Umstände dann, wenn Organextrakte oder andere Materialien an Stelle reiner Antigene benutzt werden. Zur Erläuterung dieser Verhältnisse genügt es, an die historische Entwickelung der Serodiagnostik der Syphilis, wie auch der Komplementbindungsstudien bei Lepra zu erinnern. In den genannten Fällen hat sich ja bekanntlich die ursprüngliche Annahme einer spezifischen Reaktion zwischen Infektionserreger und Reaktionsprodukt zum mindesten nicht in vollem Umfange aufrecht erhalten lassen, und es ist durchaus denkbar, daß sich durch geeignete Konstitution der als Antigene fungierenden Reagentien auch bei anderen Infektionsprozessen positive, aber der Spezifität im ätiologischen Sinne entbehrende Komplementbindungsresultate ergeben. Für die Praxis ist dabei das Fehlen einer derartigen Spezifität, wie das gerade die Serodiagnostik der Syphilis gezeigt hat, an und für sich durchaus nicht von Nachteil. Aber man muß berücksichtigen, daß ein Organextrakt — und die gleichen Erwägungen gelten auch für die Verwendung des flüssigen Inhalts von Krankheitsmanifestationen (Lymphe, Pockenpusteln, Hydatidenflüssigkeit u. a.) — gleichzeitig spezifische Antigene enthalten und außerdem für Syphilis etc. charakteristisch reagieren kann. Es handelt sich hier um die Interferenz von Fehlerquellen, auf die der eine von uns bereits vor längerer Zeit (2. Ergänzungsbd. zur I. Aufl. d. Handb.) aufmerksam gemacht hat, und deren Bedeutung für die Serodiagnostik, insbesondere bei Echinokokkenerkrankungen, neuerdings auch von Brauer, Israel, Henius, Hahn u. a. hervorgehoben worden ist.

Zur Vermeidung von Trugschlüssen wird daher in derartigen Fällen der Ausschluß eines positiven Ergebnisses bei der Serodiagnostik der Syphilis oder der Nachweis der mangelnden Reaktionsfähigkeit des benutzten Extraktes im Sinne der Wassermannschen Reaktion erforderlich sein. Es sei dabei darauf hingewiesen, daß aktive Sera, welche mit Organextrakten in höherem Grade Komplementbindung, und auch außerhalb der für die Wassermannsche Reaktion charakteristischen Reaktionsbreite ergeben können (Sachs & Altmann u. a.), in stärkerem Maße zu der hier erörterten Fehlerquelle beitragen können als inaktivierte.

Hinzugefügt sei, daß derartige Verhältnisse nicht nur bei der Verwendung menschlichen Blutserums, sondern auch beim Antikörpernachweis in tierischen Antiseris störend interferieren können (cf. hierzu z. B. Angaben von Graetz, Busson u. a. über Echinokokkendiagnose), zumal bei tierischem Blutserum

---

*) Wir lassen es hierbei unberücksichtigt, ob für die positive Reaktion bei einer Minderzahl der Fälle eine spezifische Antigenquote erforderlich ist, da eine Entscheidung in dieser noch heute diskutierten Frage für die obigen Betrachtungen belanglos ist.

**) Angaben über unspezifische Komplementbindung durch das Zusammenwirken von alkoholischen Vibrionenextrakten mit Antiseris siehe bei Prausnitz.

Komplementbindung mit Organextrakten im Sinne der Wassermannschen Reaktion bereits normalerweise nach mehrfachen Erfahrungen vorkommen kann*).

Bei dem Ersatz von Reinkulturen oder ihren Derivaten durch Körperflüssigkeiten oder Extrakte kann unter Umständen noch ein zweites zu Trugschlüssen führendes Moment in Betracht kommen, indem die nachweisbare Komplementbindung nicht durch das Zusammenwirken des Infektionserregers mit seinen Antikörpern, sondern durch die Interferenz gleichzeitig in den Antigensurrogaten vorhandener, aber nicht die Krankheitsursache darstellender Bestandteile von Mikroorganismen verursacht wird.

Auch aus diesem Grunde ist bei allen in dieser Art angestellten Komplementbindungsversuchen kritische Betrachtung bei positivem Ausfall ratsam. Möglicherweise spielen derartige Verhältnisse bei vereinzelten Angaben über gehäufte positive Wassermannsche Reaktion beim Scharlach eine Rolle. Verwiesen sei in diesem Sinne insbesondere auf den von Haendel & Schultz aus einer Scharlachleber hergestellten Extrakt, der mit besonders vielen Scharlachseris reagierte (vgl. hierzu auch Hecht, Lateiner & Wilenko, Schleissner u. a.). Auf die Möglichkeit von Komplikationen bei der Wassermannschen Syphilisreaktion durch das gleichzeitige Vorhandensein bakterieller Antigene in den Extrakten ist in jüngster Zeit auch von Nedrigailoff & Kolobaeff u. a. hingewiesen worden**).

Für die Bewertung des Antikörpernachweises, insbesondere zur Diagnose von Infektionen gelten im allgemeinen die gleichen Gesichtspunkte, wie für die anderen Antikörperreaktionen (vgl. Agglutination und Bakteriolyse).

Für den Antikörpernachweis kommt natürlich auch hier an erster Stelle das Blutserum in Betracht, aber auch in anderen Körperflüssigkeiten sind komplementbindende Antikörper nachgewiesen worden, so von Citron in der Pleuraflüssigkeit bei Tuberkulose (vgl. hierzu auch Slatineanu & Danielopolu), in der Lumbalflüssigkeit bei Meningitis (vgl. hierzu Wassermann & Bruck, Kolle & Wassermann, Citron, Krumbein & Schatiloff, Krumbein & Diehl, Cohen, Kutscher, Blumenfeld, Schürmann, Bruynoghe und andere), im Stauungsödem bei der Typhus- und Cholerainfektion von Shimodaira.

Auf die verschiedenen Formen des Antikörpernachweises bei den einzelnen Bakterienarten und die Heranziehung der Komplementbindung zur klinischen Serodiagnostik kann hier nicht im einzelnen eingegangen werden; es sei aber ausdrücklich auf die speziellen die einzelnen Infektionskrankheiten behandelnden Kapitel dieses Handbuches verwiesen. Für die klinische Serodiagnostik ist die Komplementbindung mit Bacillenemulsionen bereits von Bordet & Gengou, Widal & Lesourd beim Typhus benutzt worden. Bacillenextrakte wurden zu klinisch-diagnostischen Zwecken beim Menschen (cf. auch Leuchs & Schöne, Posner, Zupnik & Spät, Altmann, Kentzler & Királyfi, Neufeld & Hüne u. a.) zuerst von Hirschfeld beim Typhus mit Erfolg verwendet, und zahlreiche weitere Erfahrungen mit dieser Methode bestätigten die sich bereits aus den Untersuchungen des Wassermannschen Laboratoriums ergebende Verwendbarkeit. Ebenso wie bei Typhus, sind auch bei zahlreichen anderen Infektionskrankheiten komplementbindende Antikörper nachgewiesen worden, so bei Meningitis zuerst von Cohen und Schürmann, bei Gonokokkenerkrankungen zuerst von Müller & Oppenheim, Bruck, bei Cholera von Tuschinsky etc.

---

*) In dem hier diskutierten Sinne kann übrigens die Vermeidung von alkoholischen Extrakten, die ja im allgemeinen eine größere Tendenz besitzen, zu dem der Wassermannschen Reaktion zugrunde liegenden Phänomen zu führen, von Vorteil sein; vgl. hierzu die Ausführungen von Brauer, Henius, Hahn u. a. für die Serodiagnostik der Echinococcusinfektion.

**) Von diesem Gesichtspunkte aus würde sich für die Serodiagnostik der Syphilis theoretisch ein Vorteil der alkoholischen Extrakte vor den wässerigen ergeben, wenn auch nach den Angaben von Levaditi & Mutermilch ein gewisser Wassergehalt des alkoholischen Extraktes die Wirkung bakterieller Antigene nicht ausschließt (cfr. hierzu Prausnitz).

Eine besonders umfangreiche Literatur haben die Komplementbindungsstudien bei Tuberkulose gezeitigt. Der Antikörpernachweis ist hierbei bereits durch BORDET & GENGOU geführt worden, und die Studien über Komplementbindung bei Tuberkulose haben dann insbesondere durch die Arbeiten WASSERMANNS & BRUCKS Anregung und Vertiefung erfahren. Vgl. hierzu die Kapitel über Tuberkulose, Tuberkulin und Tuberkuloseimmunität im 5. Bande dieses Handbuches.

Trotz der prinzipiellen Eignung der Komplementbindungsmethode zum Antikörpernachweis hat das Verfahren bisher schon wegen der komplizierten Technik relativ wenig Eingang in die serodiagnostische Praxis gefunden. Immerhin empfiehlt es sich, auch diese Methode, besonders in schwierigen und unklaren Fällen, für die Diagnose heranzuziehen, zumal ein absoluter Parallelismus zwischen komplementbindenden und agglutinierenden Antikörpern durchaus nicht immer besteht und die Komplementbindung zuweilen früher positiv ausfallen kann als die Agglutination (cf. hierzu Angaben von HIRSCHFELD, POSNER, ZUPNIK & SPÄT, RASKIN u. a.), wie es auch Erfahrungen bei experimenteller Immunisierung (cfr. ALTMANN und andere) zeigen.

Zu großer praktischer Bedeutung ist die Komplementbindung für die Ermittelung der Rotzkrankheit gelangt, bei welcher sie durch die Untersuchungen von SCHÜTZ & SCHUBERT in die serodiagnostische Praxis mit großem Erfolg eingeführt wurde. Nach BORDET & GENGOU eignet sich die Heranziehung der Komplementbindungsmethode auch vorzüglich zur Diagnose zweifelhafter Keuchhustenfälle (vgl. auch SEIFFERT, MEIER und andere).

Von weiteren hervorragenden Anwendungsgebieten der Komplementbindung seien nur die Serodiagnostik der Syphilis, sowie der Wurmkrankheiten und der Echinococcusinfektionen genannt, unter ausdrücklichem Hinweis auf die diese Gegenstände behandelnden Kapitel dieses Handbuches. (Ueber Serodiagnostik der Trichinosis vgl. STRÖBEL.) Ebenso muß in bezug auf die Verwendbarkeit der Komplementbindung zur Diagnostik der Trypanosomen- und Spirillenkrankheiten, sowie zur Identifizierung ihrer Erreger auf die Spezialabschnitte dieses Handbuches verwiesen werden (vgl. auch Lepra, Malaria, Lyssa, Variola etc.)*).

Für die Praxis der Serodiagnostik ist es gleichgültig, ob man der ursprünglichen Auffassung der die Komplementbindung vermittelnden Antikörper als Ambozeptoren folgt oder mit NEUFELD & HAENDEL die komplementbindenden Antikörper von den Ambozeptoren als „BORDETsche Antikörper" differenziert. Wenn auch NEUFELD und seine Mitarbeiter (vgl. auch MORESCHI u. a.) über mangelnden Parallelismus zwischen bakteriolytischem Titer und komplementbindendem Vermögen berichten, während oft auch weitgehende Uebereinstimmung zwischen beiden Funktionen von WASSERMANN & LEUCHS u. a. festgestellt werden konnte, so ist jedenfalls zu berücksichtigen, daß es sich bei der Auffindung von Antikörpern zu diagnostischen Zwecken ja lediglich um den Nachweis handelt, daß überhaupt eine Infektion mit dem betreffenden Erreger stattgefunden hat, ohne daß es a priori von Belang ist, ob die gebildeten Antikörper Schutz- oder Heilstoffe sind oder nicht. Von praktischer Bedeutung kann die Frage daher nur dann sein, wenn es sich darum handelt, die Komplementbindung zur Wertbemessung der Sera zu benutzen. Aber auch hierbei kann die Komplementbindung in Ermangelung oder in Ergänzung anderer Methoden ein Urteil über den Grad des Immunisierungseffektes gestatten, zumal die Kurven verschiedener Antikörpertypen vielfach, wenn auch nicht immer, parallel verlaufen.

Tatsächlich ist die Komplementbindung auch zum Zwecke der Wertbestimmung von KOLLE & WASSERMANN, und zwar zur Wertbemessung des Me-

---

*) Ueber den Nachweis von Antikörpern in antitoxischen Immunseris mittels Komplementbindung vgl. NICOLLE, ARMAND-DELILLE (siehe jedoch SCHÜRMANN & SONNTAG).

ningokokkenserums herangezogen und als praktisch verwertbar (vgl. auch Krumbein & Schatiloff, Krumbein & Diehl, Onaka und andere) erkannt worden. Jedoch werden von anderer Seite (Neufeld, Kraus & Baecher, Baecher & Hachla, Colombo u. a.) Einwände erhoben. Das Gebiet findet im 2. („Wertbemessung der Schutz- und Heilsera"), sowie im 4. („übertragbare Genickstarre") Bande dieses Handbuches besondere Berücksichtigung.

Literatur zu C*).

I. Zusammenfassende Darstellungen.

Armand-Delille, P. F., Anticorps, antigènes et déviation du complément. L'œuvre médico-chirurgical, **1909**, Nr. 55. Paris, Masson & Co.
— Techniques du diagnostic par la méthode de déviation du complément. Paris, Masson & Co., **1911**.
Bordet, J., La fixation de l'alexine et sa signification pour l'immunité. Zeitschrift f. Immunitätsf., II. Teil, Ref., Bd. 1, 1, **1909**.
Citron, J., Die Technik der Bordet-Gengouschen Komplementbindungsmethode in ihrer Verwertung zur Diagnostik der Infektionskrankheiten etc. Kraus-Levaditis Handb. d. Techn. u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 2, Jena **1909**. (Vgl. auch Artikel „Komplementbindung" in Eulenburgs Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde, 4. Aufl.)
— Die Methoden der Immunodiagnostik und Immunotherapie und ihre praktische Verwertung, 2. Aufl., Leipzig **1912**.
Landsteiner, K., Hämagglutination und Hämolyse. Oppenheimers Handb. d. Biochemie, Bd. 2, **1909**.
Madsen, Th., Allgemeines über bakterielle Antigene—Toxine. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 1, Jena **1908**.
Meier, G., Die Komplementbindung mit besonderer Berücksichtigung ihrer praktischen Anwendung. Jahresber. d. Immunitätsf., Bd. 4, **1908** und Bd. 5, **1909**. Stuttgart 1909 und 1910.
Morgenroth, J., Methodik der Hämolysinuntersuchung. In P. Ehrlichs ges. Arb. zur Immunitätsf. Berlin **1904**.
Müller, P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität, 4. Aufl., Jena **1912**.
Sachs, H., Die Hämolysine und die cytotoxischen Sera. Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. pathol. Anatomie, 11. Jahrg. Wiesbaden, Bergmann, **1907**.
— Hämolysine und Cytotoxine des Blutserums. Kraus-Levaditis Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 2. Jena **1909**.
Sachs, H., & Altmann, K., Komplementbindung. Dieses Handb., 2. Erg.-Bd. zur 1. Aufl. Jena **1909**.
Uhlenhuth, P., & Weidanz, O., Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweiß-Differenzierungsverfahrens. Jena **1909**. Vgl. auch Handb. d. Techn. u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 2, Jena **1909**.
v. Wassermann, A. (J. Leuchs & M. Wassermann), Hämolysine, Cytotoxine und Präzipitine. Leipzig, Barth, **1910**.
Weil, E., Die Komplementbindung und ihre praktische Verwertbarkeit. Folia hämatologica, 4. Jahrg., **1907**.
Außerdem sei auf die in der Literatur zu A. und B. genannten monographischen Bearbeitungen von Dieudonné, Friedemann, Kolle & Hetsch, Kruse, Lüdke, Much, Müller, Sobernheim verwiesen.

II. Originalarbeiten.

Abramow, S., Ueber den Einfluß der Reaktion auf die Komplementbindungsphänomene und die sie vermittelnden Komponenten. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, 145, **1910**.
Altmann, K., Komplementbindung und Agglutination bei der Paratyphus-, Typhus- und Coligruppe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, 174, **1910**.
Altmann, K., & Blühdorn, K., Komplementbindung bei Staphylokokken und Sarcinen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 57, 87, **1910**.
Altmann, K., & Rauth, A., Experimentelle Studien über Erzeugung serologisch nachweisbarer Variationen beim Bacterium coli. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, 629, **1910**.

*) Vgl. auch das Literaturverzeichnis zum Kapitel „Hämolysine des Blutserums" im 2. Bande dieses Handbuches.

ALTMANN, K. & SCHULTZ, J. H., Verwendung von Bakterien-Antiforminextrakten als Antigene bei der Komplementbindung. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 98, **1909**.

AMAKO, T., Experimentelle Beiträge zur Biologie der Dysenteriebacillen. Zeitschrift f. Immunitätsf., Bd. 5, 610, **1910**.

AMAKO, T., & KOJIMA, K., Weitere Studien über verschiedene Typen von Dysenteriebacillen und ihre Differenzierung durch die Komplementbindungsmethode. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 467, **1909**.

— — Komplementbindung bei Cholera und der Wert der Komplementbindungsmethode mit den Faeces für die rasche serologische Choleradiagnose. Zeitschr. f. Chemotherapie, Bd. 1, H. 1, **1912**.

AMIRADZIBI, S., Zur Frage der Serumdiagnose des Bacterium coli usw. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 338, **1910**.

AMIRADZIBI, S., & BÄCHER, ST., Ueber quantitative Verhältnisse bei den biologischen Reaktionen und Aviditätsdifferenzen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 311, **1910**.

AOKI, K., Ueber die Beziehungen zwischen Komplementbindung und hämolysehemmender Wirkung von Serum normaler und infizierter Tiere. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13, 192, **1912**.

ARMAND-DELILLE, P. F., Déviation du complément par les sérums antitoxiques en présence des toxines correspondantes. Compt. rend. soc. Biol., T. 65, 417, **1908**.

ARMAND-DELILLE, P., & LAUNOY, L., Etude de la stabilisation des globules rouges de mammifères (du mouton en particulier) par les solutions très diluées de formol. Ann. de l'Inst. Past., T. 25, 222, **1911**; cf. auch Compt. rend. Soc. Biol., T. 68, 437, **1910**.

ATKIN, E. E., Spontaneous agglutination of horse erythrocytes suspended in sodium chloride solution. A contribution to the haemolytic technique. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, 387, **1909**.

BÄCHER, ST., & HACHLA, J., Zur Kritik der Prüfungsmethode des Meningokokkenserums. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 404, **1910**.

BÄCHER, ST., & MENSCHIKOFF, V. K., Ueber die ätiologische Bedeutung des Bordetschen Keuchhustenbacillus etc. Centralbl. f. Bakt., Bd., Bd. 61, 218, **1911**.

BALLNER, F., Ueber die Differenzierung von pflanzlichen Eiweiß mittels der Komplementbindungsreaktion. Sitzungsber. d. Akadem. Wien, Bd. 119, Abt. III, S. 17, **1910**.

BALLNER, F., BAUER, J., & STREIT, A., Komplementbindungsversuche bei endemischem Kropf. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, 546, **1912**.

BALLNER, F., & REIBMAYR, H., Ueber die Verwertbarkeit der Komplementablenkungsmethode für die Differenzierung von Mikroorganismen. Arch. f. Hyg., Bd. 64; cfr. auch Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 13.

BAUER, J., Ueber den Nachweis der präzipitablen Substanz der Kuhmilch im Blute eines atrophischen Säuglings. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 22.

— Ueber die Spezifizität der biologischen Eiweißdifferenzierung. Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exper. Terap., Frankfurt a. M., **1907**, Heft 3. Jena, Gustav Fischer.

— Ueber biologische Milchdifferenzierung. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 17.

— Die Biologie der Milch. Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 5, 183.

— Zur Biologie des Colostrums. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 38.

— Ueber den Nachweis der Antigene bei der Komplementablenkung der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 2.

— Ueber die biologische Differenzierung von Körperflüssigkeiten derselben Tierart. Zeitschr. f. exper. Pathol. und Therap., Bd. 7, 417, **1909**.

— Zur Praxis der Komplementbindungsreaktion. Biochem. Zeitschr., Bd. 29, 488, **1910**.

— Ueber den Artcharakter der Milcheiweißkörper. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 18.

BAUER, J., & ENGEL, ST., Ueber die chemische und biologische Differenzierung der drei Eiweißkörper in der Kuh- und Frauenmilch. Biochem. Zeitschr., Bd. 31, 46, **1911**.

— — Studien über das Fibrinogen. I. Mitteilung. Ueber die biologische Differenzierung der drei Eiweißkörper des Blutplasmas. Biochem. Zeitschr., Bd. 42, Heft 5, S. 399, **1912**.

Bauereisen, A., Beziehungen zwischen dem Eiweiß der Frauenmilch und dem Serumeiweiß von Mutter und Kind. Arch. f. Gynäkol., Bd. 90, **1910.**
— Zur Frage der biologischen Definition der Milcheiweißkörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, 306, **1911.**
Bergeron, A., Recherches sur le diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément (méthode de Marmorek). Compt. rend. Soc. Biol., T. 67, 588, **1909**; Presse méd., **1910**, Nr. 1.
Bernstein, E. P., & Kaliski, D. J., The use of formalinised sheep cells in complement fixation tests. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 13, 490, **1912.**
de Besche, A., & Kon, Untersuchungen über die Differenzierung von Cholera- und von choleraähnlichen Vibrionen mittels der Komplementbindung. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 62, 161, **1909.**
Bierbaum, K., Der Nachweis von Bestandteilen des Ricinussamens in Futtermitteln mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode. Zeitschr. f. Inf. der Haustiere, Bd. 12, 351, **1912.**
Blühdorn, K., Untersuchungen über den Bacillus bifidus communis und den sogen. Bacillus acidophilus. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 72, 663, **1910.**
Blumenfeld, A., Gonococcus und Meningococcus. X. Kongreß poln. Aerzte und Naturforscher zu Lemberg, **1907**, S. 115.
Bocchia, J., Ueber den Wert der neueren Methoden zur bakteriologischen Diagnose der Cholera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, 434, **1911**,
Bordet, J., Note complémentaire sur le microbe de la coqueluche et sa variabilité au point de vue du sérodiagnostic et de la toxicité. Centralbl. f. Bakt., Bd. 66, 276, **1912.**
Bordet, J., & Gay, F. P., Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 20, **1906.**
— — L'absorption de l'alexine et le pouvoir antagoniste des sérums normaux. Ibid., T. 22, **1908.**
Bordet, J., & Gengou, O., Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, **1901.**
— — Les sensibilisatrices du bacille tuberculeux. Compt. rend. acad. scienc., **1903**, p. 351.
— — Le microbe de la coqueluche. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 20, **1906.**
— — Le diagnostic de la coqueluche fruste par la méthode de la fixation de l'alexine. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 58, Heft 6, S. 573, **1911.**
Brauer, A., Eine Fehlerquelle bei der Serodiagnostik der Echinokokkeninvasion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 20 (und 31).
Braun, H., Ueber den Nachweis der Antigene mittels der Komplementbindungsmethode. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 50.
Browning, C. H., & McKenzie, J., On the complement-containing serum as a variable factor in the Wassermann-reaction. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 459, **1909**; cf. auch Journ. path. and bact., Vol. 13, 325, 1909.
— — Recent methods in the diagnosis and treatment of syphilis. London **1911.**
Browning, C. H., & Sachs, H., Ueber Antiambozeptoren. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 20 und 21.
Browning, C. H., & Wilson, G. H., An antisubstance to globin and its properties. Journ. pathol. and bact., Vol. 14, 174, **1909.**
Bruck, C., Zur biologischen Diagnose von Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 24; cfr. auch Nr. 34.
— Die biologische Differenzierung von Affenarten und menschlichen Rassen durch spezifische Blutreaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 26.
— Zur forensischen Verwertbarkeit und Technik des Wesens der Komplementbindung. Ebenda, **1907**, Nr. 47.
Bruynoghe, R., Le diagnostic de la méningite cérébrospinale par le procédé de déviation du complément. Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, 581, **1911.**
Busson, B., Der Parasitennachweis mittels der Komplementablenkungsmethode. Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, 426, **1911.**
Calmette, A., & Massol, L., Sur une nouvelle réaction masquant dans les sérums la présence des anticorps tuberculeux. Compt. rend. Soc. Biol., T. 68, 224, **1910.**
Cantacuzène, J., & Jonescu-Mihaiesti, C., Sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des lapins immunisés contre la pepsine. Compt. rend. Soc. Biol., T. 66, 53, **1909.**

CARNWATH, Zur Technik der Untersuchung kleinster Blutspuren. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, **1907.**

CITRON, J., Ueber natürliche und künstliche Aggressine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, 230, **1906.**

— Ueber Komplementbindungsversuche bei infektiösen und postinfektiösen Erkrankungen. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 29 und 43; cfr. auch Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 36.

CITRON, J., & KLINKERT, Ueber den biolog. Nachweis lipoider Substanzen durch die Komplementbindungsmethode im Blut und Harn bei Tuberkulose und deren Bedeutung. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 35.

CIUCA, M., & JONESCU-MIHAIESTI, C., Apparition d'anticorps spécifiques dans le sérum des lapins vaccinés contre la trypsine. Compt. rend. Soc. Biol., T. 65, 700, **1908.**

COHEN, Sur les propriétés sensibilisatrices du sérum d'un enfant convalescent de méningite cérébrospinale. Bull. de la soc. roy. des sc. méd. de Bruxelles, **1906**; cf. auch Journ. méd. de Bruxelles, 1906.

COHN, S., Komplementbindende Tuberkuloseantikörper und ihre Beziehung zur Tuberkulinreaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 28; cfr. auch Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 11, 143.

COLOMBO, G. L., Ueber die Komplementbindung als Prüfungsmethode der Meningokokken- und Gonokokkensera. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 9, 287, **1911.**

CRAIG, CH., The relation of certain bacteria to non specific reactions with the complement fixation test for lues. Journ. exper. med., Vol. 13, 521, **1911.**

DEAN, H. R., Studies in complement fixation with strains of typhoid, paratyphoid and allied organisms. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, 58, **1911**; cfr. auch Proc. of the roy. soc., Serie B, Vol. 84, 416, **1911**; cf. auch Brit. med. journ., **1910**, p. 1516.

— The relation between the fixation of complement and the formation of a precipitate. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 13, 84, **1912**; cfr. auch Proc. of the royal med. soc., Vol. 5, 62, **1911** und Journ. of hyg., Vol. 12, 259, **1912.**

DEILMANN, O., Ueber die spezifischen Stoffe des Tuberkelbacillus und anderer säurefester Bacillen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, 421, **1911.**

DIETRICH, H. A., Ueber eine Komplementbindungsreaktion bei fieberhaft erkrankten Menschen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 16, 644, **1913.**

DITTHORN, F., & SCHULTZ. W., Herstellung und biologische Reaktion des Eisentuberkulins. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 567, **1909.**

— — Biologische Versuche über Metallfällungen mit Eiweißlösungen und Gonokokkenextrakten. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 14, 103, **1912.**

DJOUBELIEFF, S., Diagnostic expérimental du charbon bactéridien par la recherche de l'antigène. Compt. rend. Soc. Biol., T. 72, 490, **1912.**

DOPTER, CH., Sensibilisatrice spécifique dysentérique dans le sérum des animaux vaccinés et des malades. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 19, Nr. 12, **1905**; cfr. auch Soc. Biol., T. 58, 459 et 484, **1905.**

DUNBAR, W. P., Ueber das serobiologische Verhalten der Geschlechtszellen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 740, **1910**; cf. auch Bd. 7, 454.

v. DUNGERN, E., Globulizide Wirkungen des tierischen Organismus. Münch. med. Wochenschr., **1899.**

— Beiträge zur Immunitätslehre. Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 20 und 28.

v. DUNGERN & HIRSCHFELD, Ueber Beeinflussung der Ambozeptoren durch Jod. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, 557, **1911.**

EHRNROOTH, E., Ueber die praktische Bedeutung der Alexinfixation (Komplementablenkung) für die forensische Blutdifferenzierung. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. usw., 3. Folge, Bd. 32, **1906.**

v. EISLER, M., Ueber den Einfluß des Formalins auf rote Blutkörperchen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 65, 138, **1912.**

ENGEL, ST., & BAUER, J., Ueber die Bedeutung und die Spezifität der komplementbindenden Antikörper bei Tuberkulose und deren Beziehungen zu Heilungsvorgängen. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 44; cfr. auch Beiträge z. Klinik der Tuberkulose, Bd. 13, 427, **1909.**

FINKELSTEIN, J. A., Zur Technik der Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 35.

Fitzgerald, J. G., An attempt to show specific racial differences in human blood by means of the reaction of fixation. Journ. of med. res., Vol. 21, 41, **1909**.

Fleischmann, P., Präzipitinogene Eigenschaften trypsinverdauten Rinderserums. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 59, **1906**.

Fleischmann, P., & Davidsohn, H., Ueber Cytotoxine. Fol. serol., Bd. 1, Heft 3, **1908**.

Fleischmann, P., & Michaelis, L., Ueber experimentell in vivo erzeugten Komplementschwund. Med. Klinik, **1906**, Nr. 1.

Forssman, J., Die Herstellung hochwertiger spezifischer Schafhämolysine ohne Verwendung von Schafblut. Biochem. Zeitschr., Bd. 37, 78, **1911**.

Fränkel, E., Ueber Serumhämolysine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, 388, **1911**.

Fränkel, S., & Elfer, A., cfr. Literatur zu A.

Freund, H., Das biologische Verhalten jodierter Eiweißkörper. Biochem. Zeitschrift, Bd. 20, 503, **1909**.

Friedberger, E., Zur forensischen Eiweißdifferenzierung auf Grund der hämolytischen Methode mittels Komplementablenkung, nebst Bemerkungen über die Bedeutung des Präzipitates für dieses Phänomen. Deutsche med. Woch., **1906**, Nr. 15.

— Ueber das Verhalten der Komplemente in hypertonischen Salzlösungen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, **1908**.

Friedemann, U., Experimentelle Untersuchungen zur Theorie der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, 279, **1910**.

Friedemann, U., & Isaac, S., Ueber Eiweißimmunität und Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap., Bd. 3, **1906** und Bd. 4, **1907**.

Fukuhara, Y., Ist das Kochsche Alttuberkulin zur Antikörpermessung des Tuberkuloseserums anwendbar? Ueber thermolabile Peptonambozeptoren. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, 183, **1912**.

Gay, F. P., & Robertson, T. B., The antigenic properties of split products of casein. Journ. exper. med., Vol. 16, 470, **1912**; cf. auch Journ. biol. chem., Vol. 12, Nr. 2, **1912**.

— — The antigenic properties of a protein compounded with casein. Ebenda, Vol. 16, 479, **1912**.

Gay, F. P., & Rusk, G. Y., Studies on the origin of antibodies. The persistance of a soluble antigen in the serum of immunized rabbits. University of California Public., Vol. 2, 59, **1912**.

Gengou, O., Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoides. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 16, **1902**.

Graetz, Fr., Experimentelle Untersuchungen zur Serodiagnostik der Echinokokkeninfektion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, 234, **1910**.

— Ueber biologische Eiweißdifferenzierung bei Mäusen und verschiedenen Rattenarten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 6, 627, **1910**.

— Experimentelle Studien über die Beziehungen zwischen Milch, Kolostrum und Blutserum. Ebenda, Bd. 9, 677, **1911**.

— Experimentelle Studien zur Theorie und Praxis der Eiweißdifferenzierung. Ebenda, Bd. 13, 329, **1912**.

— Sind die bei Punktionen oder Rupturen von Hydatidencysten auftretenden Shockzustände als Anaphylaxie zu deuten? Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 15, 60, **1912**.

Gruber, M., Ueber die Wirkung bakterizider Immunsera. Wien. klin. Woch., **1902**, Nr. 15.

Guggenheimer, H., Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Wassermannsche Syphilisreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 26.

Haendel, L., Beitrag zur Frage der Komplementablenkung. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 49.

— Zur Differenzierung der Ruhrbakterien mittels der Agglutination, der Komplementablenkung und der bakteriotropen Immunserumwirkung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, **1908**.

— Ueber Komplementablenkung durch Antivibrionen- und Antierythrocytensera. Ebenda, Bd. 28, **1908**.

— Bemerkungen zu der Arbeit von Graetz. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 13, 585, **1912**.

HAENDEL & SCHULTZ, W., Beitrag zur Frage der komplementablenkenden Wirkung der Sera von Scharlachkranken. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, 91, **1908**.

HAENDEL & STEFFENHAGEN, K., Auswertung von Antieiweißseris. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 7, 373, **1910**; vgl. auch Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, **1910**, Beiheft.

HAENTJENS, A. H., Ueber das Ausbleiben der Phagocytose bei Komplementbindung (Reaktion auf Immunkörper im Serum). Münch. med. Woch., **1907**, Nr. 12.

HAHN, B., Die Serodiagnose der Echinokokkeninfektion. Münch. med. Woch., **1912**, Nr. 27.

HALPERN, J., Experim. Studien über Antikörperbildung gegen Gewebe des eigenen Organismus. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, 609, **1911**.

HARA, K., Untersuchungen über die Eigenhemmung der Sera. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 17, 209, **1913**.

HECHT, H., Konglutinationsreaktion nach Karvonen. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 2.

HECHT, V., LATEINER, M., & WILENKO, M., Ueber Komplementbindungsreaktion bei Scharlach. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 15.

HENIUS, K., Fehlerquellen bei der Serodiagnose der Echinokokkenerkrankungen. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 26.

HINTZE, A., Untersuchungen über den Nachweis von intravenös eingeführtem artfremdem Eiweiß in der Blutbahn des Kaninchens mittels Präzipitation, Komplementbindung und Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 113, **1910**.

HIRSCHFELD, H., Die Verwendung des Prinzips der Komplementablenkung zur Typhusdiagnose. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 61, 281, **1907**.

ISRAEL, A., Eine Fehlerquelle bei der Serodiagnose der Echinococcusinfektion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 29.

JACOBÄUS, H. C., Ueber die Anwendungsmöglichkeit von Konglutinationsreaktionen usw. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, 445, **1911**.

KARVONEN, Ueber Serodiagnose der Syphilis mittels Konglutinationsreaktion. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, Bd. 108, 435, **1911**.

KENTZLER J., & KIRÁLYFI, G., Ueber den Wert des Komplementbindungsverfahrens in der Diagnose des Typhus abdominalis. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 65, 94, **1908**.

KISS, J., Untersuchungen über die Fermentnatur des Komplements. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 558, **1909**.

KODAMA, H., Die Differenzierung des Kaviars von anderen Fischrogen. Arch. f. Hyg., Bd. 48, 247, **1913**.

KÖNIGSTEIN, L., Zur Biologie der Linse. Arch. f. Augenheilk., Bd. 68, 414, **1911**.

KOLLE, W., Ueber Ziele, Wege und Probleme der Erforschung des endemischen Kropfes. Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte, **1909**, Nr. 17, S. 586.

KOLLE, W., HELLER, O., & DE MESTRAL, V., Untersuchungen über Dysenterietoxine, das Dysenterieserum und seine Wertbestimmung. Arb. a. d. Inst. f. Infektionskrankh. zu Bern, **1908**, H. 1.

KOLLE, W., & WASSERMANN, A., Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 16.

KOLLMEYER, F., Ueber die biologische Differenzierung von Milch und Milcheiweißkörpern. Zeitschr. f. Biolog., Bd. 54, 64, **1910**.

KRAUS, R., & BÄCHER, ST., Ueber Meningokokkenserum. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 9, **1909**.

KRUMBEIN & DIEHL, Neue Untersuchungen zur Wertbestimmung des Meningokokkenserums. Arb. a. d. Inst. z. Erforschung d. Infektionskrankh. in Bern, **1908**, Heft 2.

KRUMBEIN & SCHATILOFF, P., Untersuchungen über das Meningokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 23.

KUTSCHER, Ein Beitrag zur Agglutination der Meningokokken. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 46.

LANDSTEINER, K., & ROCK, H., Untersuchungen über Komplementwirkung. Hämolyse durch Kieselsäure und Komplement. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 14, **S. 14, 1912**.

Leuchs, J., Ueber die diagnostische Zuverlässigkeit und die Spezifität der Komplementbindungsmethode bei Typhus und Paratyphus. Berl. klin. Wochenschrift, **1907**, Nr. 3 u. 4.

Leuchs, J., & Schöne, Ch., Ueber die Verwendbarkeit der Komplementbindung zur Typhusdiagnose. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, 149, **1908**.

Levaditi, C., & Mutermilch, St., La solubilité dans l'alcool aqueux des antigènes cholériques. Compt. rend. Soc. Biol., T. 64, 406, 844, 1151, **1908**.

— — Action de l'HCl et de NaOH sur l'antigène cholérique. Ebenda, T. 64, 1111, **1908**.

Levy, Diskussionsbemerkungen im Verein für innere Medizin. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 1233.

Liefmann, H., Ueber die Komplementablenkung bei Präzipitationsvorgängen. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 15.

— Ein Wasserbad für serologische Zwecke. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, 537, **1911**.

Liefmann, H., & Andreew, Untersuchungen über die Wirkungsweise des Komplementes. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, 355, **1911**.

Lode, A., & Ballner, F., Zur Methodik der Komplementbindung. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 10.

Lüdke, H., Ueber den Nachweis von Antituberkulin. Brauers Beitrag zur Klinik d. Tuberkulose, Bd. 6 u. 7, **1907**; cf. auch Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 15.

— Zur Kenntnis der Komplemente. Habilitationsschrift. Verhandl. d. physikal.-med. Gesellsch. z. Würzburg, **1908**.

— Die praktische Verwertung der Komplementbindungsreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 26; cf. auch ebenda, **1910**, Nr. 22/23.

Luger, A., Zur Verwertbarkeit der Konglutinationsreaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 65, 390, **1912**.

Madsen, Th., Allgemeines über bakterielle Antigene — Toxine. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 1. Jena **1908**.

Markl, Beiträge zur Kenntnis der Differenzierung choleraähnlicher Vibrionen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, 380, **1906**.

Marmorek, A., Diagnostic de la tuberculose par la méthode de la déviation du complément. Presse méd., **1909**.

Marshall, H. T., & Teague, O., A study of the precipitin and complement fixation reactions. Philippine journ. of sc., Vol. 3, Nr. 5, p. 357, **1908**.

Meier, G., Anwendung der Komplementbindungsmethode bei Keuchhusten. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 38; cf. auch O. Porges & G. Meier, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 15; vgl. auch ebenda, **1907**, Nr. 51, und Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 51.

Meyer, K., Ueber die Verwendbarkeit der Komplementbindungsmethode zur Diagnose tuberkulöser Exsudate. Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 20.

— Versuche über Komplementbindung bei Helminthiasis und über die Natur des Bandwurmantigens. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, 732, **1910**, cf. auch Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 28; Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, 530 und Bd. 11, 211, **1911**, und Bd. 14, 355, **1912**.

— Ueber die komplementbindenden Bestandteile des Tuberkelbacillus. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 14, 359, **1912**, cf. auch Bd. 15, 245, 1912.

Michaelis, L., & Fleischmann, P., Ueber die Erzeugung von Antikörpern durch Injektion artfremder Leberzellen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 48, **1906**.

Micheli, F., & Borelli, L., Sulla deviazione del complemento con speciale riguardo al suo valore per la diagnosi del tifo. Rivista critica di clinica medica, **1907**, Nr. 43/44.

Miessner & Trapp, Die Komplementbindung beim Rotz usw. Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, 115, **1909**.

Miller, J. W., Ueber Komplementbindung bei Immunisierung mit Corpus luteum. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 47, **1908**.

Moreschi, C., Zur Lehre von den Antikomplementen. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 37; **1906**, Nr. 4.

— Weiteres über Antikomplemente. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, **1906**.

— Ueber den Wert des Komplementablenkungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 38 und **1907**, Nr. 38.

MORGENROTH, J., Ueber die Erzeugung hämolytischer Ambozeptoren durch Seruminjektion. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 25.
— Methodik der Hämolysinuntersuchung. P. Ehrlichs gesam. Arb. z. Immunitätsf., Berlin **1904**.
— Demonstration in der Berl. med. Gesellschaft, 12. März 1913. Berl. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 12.

MORGENROTH, J., & RABINOWITSCH, L., Die Immunitätsreaktionen tuberkulösen Gewebes und deren Zusammenhang mit der Theorie der Tuberkulinwirkung. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 18.

MORGENROTH, J., & SACHS, H., Ueber die quantitativen Beziehungen von Ambozeptor, Komplement und Antikomplement. Berl. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 35.

MORGENROTH, J., & STERTZ, G., Ueber den Nachweis syphilitischer Antikörper im Liquor cerebrospinalis usw. Virch. Arch., Bd. 188, 166, **1907**.

MOSES, A., Ueber den Nachweis von Antigen und Antikörper durch Komplementbindung. Memorias do instituto Oswaldo Cruz, Vol. 1, H. 2, **1909**.

MUCH, H., Ueber die antitoxische Funktion und Eiweiß. Münch. med. Wochenschrift, **1907**, Nr. 52.
— Eine Studie über die sogenannte Komplementbindungsreaktion, mit besonderer Berücksichtigung der Lues. Med. Klinik, **1908**, Nr. 18.
— Nastin, ein reaktiver Fettkörper, im Licht der Immunitätswissenschaft. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 36.

MUCH, H., & HÖSSLI, H., Tuberkulosestudien. Beiträge z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 17, **1910**.

MUCH, H., & LESCHKE, E., Die Tuberkelbacillen usw. Beitr. z. Klinik der Tuberkulose, Bd. 20, **1911**.

MÜLLER, M., GAEHTGENS, W., & AOKI, K., Vergl. Untersuchungen zur Auswertung der diagnostischen Methoden bei Rotz. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, 626, **1911**.

MÜLLER, R., & OPPENHEIM, M., Ueber den Nachweis von Antikörpern im Serum eines an Arthritis gonorrhoica Erkrankten mittels Komplementablenkung. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 29.

MÜLLER, R., & SÜSS, E., Vergleichende serologische Untersuchungen bei Tuberkulose und Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., 1910 u. 1911, Nr. 16, cf. auch MÜLLER, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, 419, **1912**.

MUIR, R., & MARTIN, W. B. M., On the deviation of complement by a serum and its antiserum and its relation to the precipitin test. Journ. of hyg., Vol. 6, **1906**.
— — On the combining properties of opsonins of normal serum. Brit. med. journ., **1906**; vgl. auch Proceedings of the royal soc., Vol. 79, 187, **1907**.

NEDRIGAILOFF, W., Ueber die Anwendung der Komplementbindungsmethode zur Untersuchung von Cholerafaeces. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 338, **1909**.

NEDRIGAILOFF & KOLOBAEFF, Zur Frage über die Ursachen der nicht spezifischen Komplementbindung bei der Wassermannschen Reaktion. Folia Serologica, Bd. 7, 483, **1911**.

NEISSER, M., & SACHS, H., Ein Verfahren zum forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 44.
— — Die forensische Blutdifferenzierung durch antihämolytische Wirkung. Ebenda, **1906**, Nr. 3.
— — Bemerkungen zu der Arbeit von Prof. Uhlenhuth über Komplementablenkung und Bluteiweißdifferenzierung. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 39.
— — Untersuchungen über das Verfahren von M. Neisser & H. Sachs zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrb., Bd. 19, **1908**.

NEUFELD, F., Ueber die Wirkungsweise und die Wertbestimmung des Genickstarreserums. Med. Klinik, **1908**, Nr. 30; cf. auch Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, 266, **1910**.

NEUFELD, F., & HAENDEL, L., Beitrag zur Beurteilung der El-Tor-Vibrionen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, H. 3, **1907**.
— — Ueber Komplementbindung und Komplementablenkung bei 0° und 37°. Ebenda, Bd. 28, H. 1, **1908**.

Neufeld, F., & Hüne, Untersuchungen über bakterizide Immunität und Phagocytose nebst Beiträgen zur Komplementablenkung. Ebenda, Bd. 25, **1907**.
Nicolle, M., Une conception générale des anticorps et de leurs effets. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 22, **1908**.
Noguchi, H., On non-specific complement fixation. Proc. of the soc. for exper. biol. and med., Vol. 7, Nr. 2, p. 55, **1909**.
Noguchi, H., & Bronfenbrenner, J., Variation in the complement activity and fixability of guinea-pig serum. Journ. exp. med., Vol. 13, 69, **1911**.
— — Interference of inactive serum and egg-white in the complement fixation. Ebenda, p. 92, **1911**.
Odaira, Beiträge zur Kenntnis der hämoglobinophilen Bacillen, mit besonderer Berücksichtigung des Bordetschen Bacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, 289, 1911/12.
Onaka, M., Ueber Meningokokkenserum. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 66, 348, **1910**.
Orudschiew, D., Ueber die Beziehungen der hämolytischen Hammelblutambozeptoren zu den Rezeptoren des Meerschweinchens. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 16, 268, **1913**.
Papazolu, A., Contribution à l'étude de la pathogénie de la maladie de Basedow. Compt. rend. Soc. Biol., T. 71, Nr. 36, p. 671, **1911**.
Pfeiffer, R., & Friedberger, E., Ueber antibakteriolytische (antagonistische) Substanzen normaler Sera. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 1 u. Nr. 29; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, **1906**.
Pfeiffer, R., & Moreschi, C., Ueber scheinbare antikomplementäre und Antiambozeptorwirkung präzipitierender Sera im Tierkörper. Berl. klin. Wochenschrift, **1906**, Nr. 2.
Pfeiler, W., & Weber, G., Versuch einer neuen serodiagnostischen Methode bei der Rotzkrankheit. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912**, Nr. 43.
— — Ueber die Herstellung von Bacillenextrakten zu Ablenkungszwecken. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, 180, **1912**.
Posner, Ueber die klin. Verwendbarkeit der Komplementablenkungsmethode bei typhoiden Erkrankungen. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 37.
Pozerski, E., Sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des lapins immunisés contre la pepsine. Compt. rend. Soc. Biol., T. 66, 53, **1909**.
Prausnitz, C., Zur Frage nach der Natur des Choleraantigens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, 434, **1911**.
Puppe, Gerichtlich-medizinische Untersuchungsmethoden. Festschr. zur Feier des 25-jährigen Bestehens des preuß. Medizinalbeamtenvereins, Berlin **1908**.
Raskin, M., Exper. Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit des Komplementbindungsphänomens für die Typhusdiagnose. Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, 508, **1908**.
Rickmann, W., Beitrag zur biologischen Eiweißdifferenzierung. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 17. Jahrg., vgl. auch Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exper. Therapie in Frankfurt, H. 3. Jena, Gustav Fischer, **1907**.
Römer, P., Die Pathogenese der Cataracta senilis vom Standpunkte der Serumforschung. Gräfes Arch. f. Ophthalm., Bd. 60, **1905**; vgl. auch Arch. f. Augenheilk., Bd. 56, **1907**.
Römer, P. H., Antitoxin und Eiweiß. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13, 260, **1912**.
Röslek, K., Ueber den Nachweis der Typhusbacillen in Wasser mittels Komplementablenkung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, 166, **1912**.
Rose, E., Beitrag zur Lehre von der Komplementablenkung. Inaug.-Diss. Würzburg **1907**.
Rothacker, A., Präzipitation bei Fleischvergiftung, nebst Beobachtung über Auftreten von Hämolysinen gegen Hammelblutkörperchen in Paratyphus-B-Gärtner-Antiseris. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 16, 491, **1913**.
Ruffer, M. A., Researches on the bacteriological diagnosis of cholera, carried out by medical offices of the sanitary, maritime and quarantaine council of Egypt. Alexandria, Soc. de publication égyptienne., cf. auch Brit. med. journ., **1907**.
Ruppel, W. G., & Rickmann, W., Ueber Tuberkuloseserum. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 344, **1910**.
Sachs, H., Ueber das Zusammenwirken normaler und immunisatorisch erzeugter Ambozeptoren bei der Hämolyse. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 18; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, **1906**.

Sachs, H., & Altmann, K., Ueber den Einfluß der Reaktion auf das Zustandekommen der Wassermannschen Komplementbindung bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 14; cf. auch H. Sachs, Deutsche Dermatol. Gesellsch., 10. Kongr., **1908**, S. 166.

Sachs, H., & Bauer, J., Ueber die Differenzierung des Eiweißes in Gemischen verschiedener Eiweißarten. Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exper. Terapie z. Frankfurt, H. 3. Jena, Gustav Fischer, **1907**.

Sacquépée, E., Sur les Salmonelloses, les sensibilisatrices. Compt. rend. Soc. Biol., T. 36, 421, **1907**.

Satta, G., & Donati, A., Untersuchungen und Bemerkungen über die Komplementablenkungsreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, 584, **1912**; cf. auch R. acad. med. Torino, **1909**.

Satta, G., & Vanzetti, E., Untersuchungen über die Verwendbarkeit der Komplementablenkungsmethode zum Nachweis des Typhusbacillus in den Trinkwässern. Centralbl. f. Bakt., Bd. 67, 289, **1912**.

Schatiloff, P., & Isabolinsky, M., Untersuchungen über die Wassermann-Neisser-Brucksche Reaktion bei Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, 316, **1908**.

Scheller, R., Experimentelle Beiträge zum Studium des Mechanismus der Immunkörper- und Komplementwirkung. I. Mitteilung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, 120, **1910**.

Scheller, R., & Goldschmidt, B., II Mitteilung. Ebenda, Bd. 58, 569, **1911**; cf. auch ebenda, Ref., Bd. 50, Beiheft, **1911**.

Schleissner, F., Zur Frage der Komplementbindung bei Scharlach. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 40; cf. auch ebenda, **1909**, Nr. 16.

Schürmann, W., Ueber die Verwendbarkeit der Komplementbindungsmethode zur Diagnose Meningitis epidemica. Med. Klinik, **1908**, Nr. 43.

Schürmann, W., & Sonntag, E., Untersuchungen über die auf verschiedene Weise hergestellten Tetanusheilsera mit Hilfe von Immunitätsreaktionen und Tierversuchen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, 490, **1911**.

Schütz & Schubert, Die Ermittelung der Rotzkrankheit mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 35, **1909**; cf. auch Schubert, Ebenda, Bd. 36, **1910**.

Schütze, A., Ueber die Anwesenheit der Ablenkung hämolytischer Komplemente zum Nachweis von Pferdefleisch. Med. Klinik, **1906**, Nr. 18.

— Ueber den forensischen Wert des Neisser-Sachschen Verfahrens der Komplementablenkung. Berl. klin. Wochensohr., **1906**, Nr. 52.

— Ueber weitere Anwendungen der Methode der Komplementfixation. Ebenda, **1907**, Nr. 26.

— Zur Frage der Spezifität der Organantigene. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 65, **1908**.

— Zur Frage der Differenzierung einzelner Hefearten auf dem Wege der Komplementbindung. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, 611, **1911**.

Schultz, J. H., Ueber das Vorkommen von „Antituberkulin“ im menschlichen Blutserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 9, 709, **1911**.

Schulz & Marx, Untersuchungen über das Verfahren von M. Neisser und H. Sachs zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrbuch, Bd. 19, **1908**.

Seiffert, G., Ueber den Bordetschen Keuchhustenbacillus. Münch. med. Woch., **1909**, Nr. 3.

— Ueber die Verwendbarkeit der Komplementbindungsreaktion zum Nachweis von Pferdefleisch in Würstchen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 71, 547, **1912**.

Seligmann, E., & Klopstock, F., Versuche zur Deutung der pneumonischen Krisis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 103, **1909**.

Shimodaira, Y., Experimentelle Beiträge zur Wirkungsweise der Bierschen Stauungstherapie. Arb. a. d. Inst. z. Erforsch. d. Infektionskrankh. in Bern, **1910**, Heft 5; cf. auch Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 12.

Siebert, C., & Mironescu, Ueber die Brauchbarkeit der Syphilisreaktion nach Karvonen. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 45.

Slatinéanu, A., & Daniélopolu, D., Présence du fixateur dans les exsudats pleuraux et péritonéaux d'origine tuberculeuse. Compt. rend. Soc. Biol., T. 66, 485, **1909**.

Sobernheim, G., Ueber Tuberkuloseantikörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 5, 349, **1910**.

Sobernheim, G., & Seligmann, E., Weitere Untersuchungen zur Biologie der Enteritisbakterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, 342, **1910**.

Steffenhagen, K., & Clough, P. W., Biologische Untersuchungen über die Herkunft von Knochen. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 46.

Steffenhagen, K., & Schönburg, Untersuchungen über die biologische Differenzierung von Ratten- und Mäuseeiweiß. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, 563, **1911**.

Stern, M., Zur Technik der Serodiagnostik der Syphilis. Berl. klin. Woch., **1908**, Nr. 32; cfr. auch Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, 422, **1909**.

Stökel, S., Ueber eine neue Methode der Konservierung verschiedener Immunsera und Antigene. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 43.

Streng, O., Die Konglutination und die Diagnose der Syphilis. Zieglers Beitr. zur path. Anatomie, Bd. 51, 279, **1911**; cf. auch Literatur zu A.

Ströbel, H., Die Serodiagnostik der Trichinosis. Münch. med. Wochenschr.. **1911**, Nr. 13.

Sutherland, W. D., The applicability to medico-legal practice in India of the biochemical tests for the origin of blood-stains. Scient. mem. of the govern. of India, new Series, **1910**, Nr. 39.

Trommsdorff, R., Ueber biologische Eiweißdifferenzierung bei Ratten und Mäusen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 32, Heft 2, **1909**.

— Zur biologischen Eiweißdifferenzierung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 44, **1909**, Beilage.

Tchistovitch, Th., Etudes sur l'immunisation contre le sérum d'anguilles. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, **1899**.

Tuschinsky, M., Ueber die Komplementbindungsreaktion bei der Cholera asiatica. Russky Wratsch, **1909**, Nr. 1.

Uhlenhuth, P., Komplementablenkung und Bluteiweißdifferenzierung. Dtsche. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 31 und 51.

— Ueber die Verwertbarkeit der Komplementablenkung für die forensische Praxis und die Differenzierung verwandter Blut- und Tiersera. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, **1906**.

— Nachprüfung des von Neisser und Sachs angegebenen Verfahrens zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrbuch, Bd. 19, **1908**.

— Antiformin, ein bakterienauflösendes Desinfektionsmittel. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, **1908**, Beiheft.

Uhlenhuth, P., Weidanz, O., & Angeloff, Ueber den biologischen Nachweis der Herkunft von Blut in blutsaugenden Insekten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, Heft 3, **1908**.

Uhlenhuth, Weidanz & Wedemann, Technik und Methodik des biologischen Verfahrens zum Nachweis von Pferdefleisch. Ebenda, Bd. 28, 449, **1908**.

Ungermann, E., & Kandiba, L., Ueber quantitative Verhältnisse bei der Antikörperwirkung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 40, 24, **1912**.

Valenti, E., Beitrag zur Diagnose des Rotzes durch die Komplementablenkung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 98, **1909**.

Vannod, Th., Ueber Agglutinine und spezifische Immunkörper im Gonokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 49.

Vayssière, E., Méthode de Bordet-Gengou et gravidité. Compt. rend. Soc. Biol., T. 72, Nr. 10, **1912**.

Volpino, G., & Cler, E., Die Untersuchung des Wassers auf Typhusbacillen mit dem Komplementfixierungsverfahren. Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, 392, **1911**; cf. auch Bd. 62, 422, 1912.

Wassermann, A., Ueber die praktische Bedeutung der Komplementbindung. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 1, **1906**.

— Zur diagnostischen Bedeutung der spezifischen Komplementfixation. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 1.

— Untersuchungen über das Verfahren von M. Neisser und H. Sachs zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrbuch, Bd. 19, **1908**.

WASSERMANN, A., & BRUCK, C., Ist die Komplementbindung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Ambozeptorenwirkung? Med. Klinik, **1905**, Nr. 55.

— — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Tuberkelbacillenpräparaten etc. Deutsche med. Wochenschr., Nr. 12; cf. auch Nr. 49, **1906**.

WASSERMANN, A., & CITRON, J., Ueber die Beziehungen des Serums zu gewissen Nährstoffen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 4, **1907**.

WASSERMANN, A., & LEUCHS, J., Erwiderung auf die Arbeit von Moreschi. Berl. klin. Wochenschr., **1907**.

WEIDANZ, O., Ueber einen Brutschrank für Hämolyseversuche. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, **1909**; cf. auch Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., **1908**, Beiheft, sowie Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 37, **1909**.

WEIDANZ, O., & BORCHMANN, K., Vergleichende Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Präzipitinreaktion und der Komplementbindungsmethode zum Nachweis von Pferdefleisch. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, Heft 3, **1908**.

WEIL, E., Ueber den Luesantikörpernachweis im Blute von Luetischen. Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 18.

WEIL, E., & NAKAYAMA, Ueber den Nachweis von Antituberkulin in tuberkulösen Geweben. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 21.

WEINBERG, M., Technique rationnelle de la réaction de fixation. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 26, 424, **1912**; cf. auch Compt. rend. Soc. Biol., T. 72, 334, **1912**.

WENDELSTADT, H., & FELLMER, F., Beiträge zur Kenntnis der Immunisierung durch Pflanzeneiweiß. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, 43, **1910**.

WIDAL & LESOURD, Rech. expér. et cliniques sur la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. Compt. rend. Soc. Biol., T. 53, 841; cf. auch S. 673, **1901**.

WILSON, G. H., On the application of the deviation of complement test to the detection of albuminous substances in the urine. Journ. of pathol. and bact., Vol. 13, Nr. 4, p. 484, **1909**.

WOLLSTEIN, M., The Bordet-Gengou-Bacillus of Pertussis. Journ. of exper. med., Vol. 11, Nr. 1, **1909**.

ZINSSER, H., & JOHANSON, W. C., Heat-sensitive anticomplementary bodies. Journ. exper. med., Vol. 13, 31, **1911**.

ZUPNIK & SPÄT, Ueber den Nachweis der Antigene und des Gegenkörpers im Blute von Typhuskranken. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 40.

ZWEIG, V., Beitrag zur Serodiagnostik der Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 39.

Nachträgliche Zusätze.

Mit Rücksicht darauf, daß die ersten 4 Druckbogen (S. 1—64) bereits zu Beginn des Jahres 1912 druckfertig vorlagen und nachträgliche Korrekturen im Text nicht mehr vorgenommen werden konnten, sei es gestattet, im folgenden kurz auf einige in der Zwischenzeit erschienene Arbeiten hinzuweisen.

Zu Seite 7:

BEHAM, L. M., Die agglutinatorischen Eigenschaften der Kapselbacillen und die Anwendung der Serumagglutination bei den Trägern von Kapselbacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 66. S. 110, 1912.

Angaben über Agglutination kapselfreier Kapselbacillen und Gewinnung geeigneter kapselfreier Stämme ohne Einwirkung von Chemikalien oder ungünstigen Kulturbedingungen. Für die Agglutinabilität ist es gleichgültig, ob die Agglutinine durch kapselhaltige oder kapselfreie Bacillen erzeugt sind. Bericht über serodiagnostische Verwendbarkeit. Literaturangaben.

Zu Seite 13:

Costa, S., L'agglutination sur lame. Sérodiagnostic clinique. Détermination du méningocoque par l'agglutination sur lame. Compt. rend. Soc. Biol., T. 72, p. 427 u. 429, **1912**.

Empfehlung der Agglutination auf dem Objektträger zur Serodiagnostik bei geringen Serummengen, wie auch zur Identifizierung von Bakterien.

Zu Seite 13 (Anmerkung):

Mattes, W., Agglutinationserscheinungen bei den Trypanosomen der Schlafkrankheit, Nagana, Dourine, Beschälseuche und des Kongoküstenfiebers usw. Centralbl. f. Bakt., Bd. 65, S. 538, **1912**.

Angaben über makroskopische Agglutination der Trypanosomen.

Zu Seite 15:

de Raadt, O. L. E., Die bakteriologische Choleradiagnose mittels eines kulturell-biologischen Verfahrens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 65, S. 410, **1912**.

Abimpfung von einer verdächtigen Kolonie oder einer Peptonwasserkultur in Peptonwasserröhrchen unter Zusatz agglutinierenden Serums (mit entsprechenden Kontrollen). Beurteilung makroskopisch nach 9 Stunden Wachstums.

Zu Seite 15:

Bezüglich der Beziehungen zwischen Agglutinabilität und Agglutininbindungsvermögen sei auf folgende Arbeiten verwiesen:

v. Eisler, M., & So, Besteht ein Zusammenhang zwischen Agglutinabilität und Bindungsvermögen verschiedener Typhus- und Cholerastämme? Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, S. 136, **1911**.

Michiels, J., Ueber die Agglutinierbarkeit der Choleravibrionen in Beziehung zu ihrem Agglutininbindungsvermögen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 65, S. 577, **1912**.

Zu Seite 18:

Die Anwendung der Konglutination für die Serodiagnostik des Rotzes behandeln die Arbeiten von:

Pfeiler & Weber, Ueber den Wert der Bacillenkonglutinationsmethode für die Erkennung der Rotzkrankheit. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912**, Nr. 47.

— — Vergleichende Untersuchungen der Sera von 100 Pferden mittels der Agglutination, Komplementablenkungs- und Konglutinationsmethode zur Erkennung der Rotzkrankheit. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 12, S. 397, **1912**.

Ueber die Verstärkung der Agglutination durch normales Serum resp. dessen Globulinfraktion berichten die Arbeiten von:

Dean, H. R., On the factors concerned in agglutination. Proc. of the royal soc., B, Vol. 84, p. 416, **1911**.

Bayer, G., Beitrag zur Frage nach der Bedeutung des Komplementes für das Agglutinationsphänomen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, S. 220, **1912**.

Während Bayer, wie auch Bürgers & Meisner, im Sinne Bails dem Komplement resp. seiner Mittelstückkomponente die wesentliche Rolle zuschreiben, handelt es sich nach Dean um eine thermostabile Funktion des normalen Globulins.

Zu Seite 18—25:

Von weiteren Arbeiten zur Differenzierung der Bakterien mittels Agglutination seien genannt:

BAERTHLEIN, Ueber neuere bakteriologische Befunde bei Ruhrerkrankungen. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 16.
— Weitere Untersuchungen über Mutationserscheinungen bei Bakterien. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 31.
— Untersuchungen über Bacterium coli mutabile. Centralbl. f. Bakt., Bd. 66, S. 21, **1912**.
VAN LOGHEM, J. J., & VAN LOGHEM-POUW, J. C. W., Beitrag zur Differenzierung der Proteusgruppe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 66, S. 19, **1912**.
LÖWENTHAL, Serologische und bakteriologische Befunde bei Ruhruntersuchungen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 72, S. 250, **1912**.
RIMPAU, W., Die Unzuverlässigkeit der Agglutinationsreaktion bei der Diagnose der Paratyphus-B-Bacillen. Arch. f. Hyg., Bd. 76, S. 313, **1912**.
TEODORASKU, Untersuchungen über das agglutinatorische Verhalten von Paratyphus-B- und Pestifer-Stämmen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 14, S. 639, **1912**.
WEBER & HAENDEL, Paratyphus und paratyphusähnliche Bakterien. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 47.

Zu Seite 23:

Zur Frage der Paragglutination vergleiche die Arbeit von:

DITTHORN, F., & NEUMARK, E., Ueber Coliparagglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 67, S. 544, **1913**.

Zu Seite 25:

Weitere Arbeiten über Säureagglutination:

BEINTKER, Ueber die Säureagglutination der Typhusbacillen. Klin. Jahrbuch, Bd. 26, S. 383, **1912**.
JAFFÉ, R., Säureagglutination und Normalagglutination der Typhus-Coli-Gruppe. Arch. f. Hyg., Bd. 76, S. 1, **1912**.
KRUMWIEDE, CH., & PRATT, J., Die Säureagglutination sensibilisierter Bakterien. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 16, S. 517, **1913**.
POPPE, Die Säureagglutination der Bakterien der Paratyphusgruppe. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13, S. 185, **1912**.
SCHIDORSKY, H., & REINER, W., Die praktische Verwertung der Säureagglutination. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 24.
STEPANOFF-GRIGORIEFF, J. J., Die Säureagglutination nach L. Michaelis bei der Pest des Menschen. 2. Tagung der Bakteriologen und Epidemiologen, Moskau **1912**; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 56, S. 388, **1912** und in Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., **1912**, S. 435.

Zu Seite 29:

Zur Frage der Mitagglutination bei der Serodiagnostik vergleiche:

REHBERG, Die Bedeutung der Agglutination für die Differentialdiagnose der typhösen Erkrankungen. Klin. Jahrb., Bd. 26, S. 417, **1912**.

Zu Seite 30:

Ueber den Einfluß des Salvarsans auf den Agglutiningehalt vergleiche die Arbeiten:

FRIEDBERGER, E., & MASUDA, N., Ueber den Einfluß des Salvarsans auf die Intensität der Antikörperbildung. Therap. Monatshefte, **1911**, S. 288.
BOEHNCKE, K. E., Die Beeinflussung der Intensität der Immunkörperbildung durch das Salvarsan. Zeitschr. f. Chemother., Bd. 1, **1912**.
NICOLAS, J., COURMONT, P., & CHARLET, Développement des agglutinines tuberculeuses chez les syphilitiques par les injections de Salvarsan. Compt. rend. Soc. Biol., T. 72, Nr. 28, **1912**.
NICOLAS, J., COURMONT, P., & GATÉ, Production expérimentale des agglutinines chez les animaux par les injections de Salvarsan. Ebenda, 1912.

Zu Seite 51:

Verwiesen sei auf die inzwischen erschienenen Untersuchungen über Bakteriolyse von Tuberkelbacillen und anderen säurefesten Bakterien:

Kraus, R., & Hofer, G., Ueber Auflösung von Tuberkelbacillen im Peritoneum gesunder und tuberkulöser Meerschweinchen. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 26; vgl. auch Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 54, Beiheft, S. 191, **1912**.

— — Ueber Auflösung der Tuberkelbacillen und anderer säurefester Bakterien im Organismus (eine biologische Methode zur Differenzierung säurefester Bakterien). 2. Mitteilung. Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 29.

Kraus, R., Hofer, G., & Ishiwara, Ueber Differenzierung von Leprabacillen mittels Bakteriolyse. (Zur Frage der Bakteriolyse säurefester Bakterien.) 3. Mitteilung. Wien. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 9.

II.

Experimentelle Diagnostik mittels physikalischer bzw. physikalisch-chemischer Methoden.

Von

Prof. Dr. **U. Friedemann**
in Berlin.

Mit 1 Figur im Text.

Einleitung.

Alle serodiagnostischen Methoden beruhen auf der spezifischen Reaktion zwischen dem Antikörper und seinem Antigen. Als Indikator für den Eintritt einer solchen Reaktion kann der Tierkörper dienen, wie dies bei den antitoxischen und anaphylaktischen Prozessen der Fall ist, oder irgendeine sichtbare Veränderung, die bei dem Zusammentreffen von Antikörper und Antigen im Reagenzglas eintritt. Derartige augenfällige Erscheinungen sind die Cytolyse, die Agglutination, die Präzipitation, die spezifische Phagocytosebeförderung. Natürlich kann aber auch eine Reaktion zwischen dem Antikörper und dem Antigen eintreten, ohne daß sie von einem ohne weiteres sichtbaren Phänomen begleitet wird. Es war deshalb ein großer Fortschritt, als Bordet & Gengou in der spezifischen Komplementbindung einen Vorgang entdeckten, der in viel allgemeinerer Weise den Eintritt einer Reaktion zwischen Antikörper und Antigen anzeigt und damit die diagnostische Anwendbarkeit der serologischen Methoden ganz außerordentlich erweiterte.

In neuerer Zeit sind nun von verschiedenen Seiten Versuche unternommen worden, auch die Methoden der physikalischen Chemie der Serodiagnostik dienstbar zu machen. Der Vorteil dieser Methoden besteht darin, daß sie den Ausfall der Reaktion von der besonderen Form des Antigens ganz unabhängig machen und deshalb prinzipiell einer Anwendung auf sämtliche Antikörper-Antigenreaktionen fähig sind.

Da zwischen Antikörper und Antigen zweifellos chemische oder physikalisch-chemische Prozesse stattfinden, so müssen dadurch Verschiebungen im molekularen Zustand der Reaktionslösungen zustande kommen und diese wiederum können ihren Ausdruck in Veränderungen der physikalisch-chemischen Konstanten der Reaktionsgemische finden, — vorausgesetzt, daß wir über genügend feine Methoden verfügen, um diese offenbar äußerst geringen Ausschläge nachzuweisen.

Der erste, der physikalisch-chemische Methoden zum Nachweis von Antikörper-Antigenreaktionen benutzte, war Weichardt, der im Jahre 1908 die Beobachtung machte, daß zwischen zwei Lösungen, die Toxin und Antitoxin enthalten, Diffusionsströme auftreten. Dies Phänomen konnte auf folgende Weise anschaulich gemacht werden (Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 1910, S. 645):

An den Wagebalken wird links und rechts je ein kleines glockenförmiges Gefäß gehängt, worin sich Serumverdünnungen befinden, und zwar in dem einen verdünntes spezifisches, in dem anderen ebenso verdünntes Normalserum. Die Glöckchen ragen in Zylinder mit antigenhaltiger, durch reichlichen Kochsalzzusatz spezifisch schwererer Flüssigkeit. Das Gegeneinanderströmen der betreffenden Serum- und Antigenkochsalzlösungen findet statt durch die Poren einer bestimmten, äußerst gleichmäßigen Schleicher-Schüllschen Filtrierpapiermembran, mit welcher beide Glöckchen unten sorgfältig verschlossen sind. Bei einer stunden- bis tagelangen Beobachtungszeit stellt sich nun heraus, daß der Wagebalken auf derjenigen Seite sinkt, auf welcher sich das spezifische Serum im Glöckchen befindet. Es diffundiert also die antigen- und kochsalzhaltige, spezifisch schwerere Außenflüssigkeit an dieser Seite in um ein Minimum größerer Menge in der Zeiteinheit in das Glöckchen. Hierdurch wächst aber auch das absolute Gewicht des Glöckchens resp. seines Inhaltes: die Wage zeigt das natürlich an. Die Ausschläge der Wage können durch Auflegen entsprechender Gewichte genau ausgeglichen, somit die Stärke der Reaktion zahlenmäßig ausgedrückt werden.

Es liegt auf der Hand, daß diese Versuchsanordnung eine sehr subtile ist, da sie absolute Uebereinstimmung im osmotischen Druck der auf beiden Seiten befindlichen Lösungen zur Voraussetzung hat. Weichardt hat denn auch einen neuen Apparat konstruiert, den er als Diffusiometer bezeichnet und dessen Anwendung aus folgender Schilderung hervorgeht (Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 1910, S. 645):

Zwei wagerecht stehende Schenkel sind durch ein Mittelstück mit drehbarem Glashahn, der eine weite Bohrung hat, verbunden. Diese Bohrung müssen die in beiden streng wagerechten — mit einer Wasserwage genau justierten — Schenkeln befindlichen Flüssigkeiten passieren. In dem einen Schenkel ist die Lösung etwas alkalisch gehalten, in dem anderen schwach sauer, in beiden mit einem Indikator (Phenolphtalein) versetzt.

Oeffnet der Experimentator den Hahn, so diffundieren natürlich allmählich die Flüssigkeiten gegeneinander. Es tritt auf der einen Seite nach und nach Entfärbung ein. Die Zeiteinheit, in der dies geschieht, ist nun Kontrollversuchen gegenüber eine andere, wenn diffusionsbeschleunigende Anordnungen, z. B. Einbringen von spezifischem Antigen gegen antikörperhaltige Flüssigkeiten in bestimmten hohen Verdünnungen getroffen werden.

Mit einer im Prinzip ganz ähnlichen Versuchsanordnung konnten Kraus & Amiradzibi diese Angaben Weichardts bestätigen. Sie berichten, daß eine mit Methylenblau gefärbte Toxinlösung in die entsprechende Antitoxinlösung schneller hineindiffundierte als in normales Pferdeserum. Auch mit Bakterien und agglutinierendem Serum hatten sie ähnliche Resultate. Genauere Angaben über diese Versuche fehlen allerdings.

Weichardt hat dann selbst diese Versuchsanordnung als nicht empfindlich genug aufgegeben und gelangte nach verschiedenen Versuchen, die hier übergangen seien, zu einer neuen Methode, die zwar aus den älteren Versuchen historisch hervorgegangen war, aber auf einem ganz andern Prinzip beruht.

Wie allgemein angenommen wird — ob mit Recht oder Unrecht — ist die Zahl der an den Immunitätsreaktionen beteiligten Moleküle im Verhältnis zu den sonst im Serum vorhandenen Bestandteilen

eine äußerst geringe, so daß chemisch greifbare Unterschiede zwischen Normal- und Immunserum nicht aufzufinden sind. Es ist deshalb vorauszusetzen, daß auch die Reaktionen, die sich zwischen den spezifischen Substanzen vollziehen, nur einen sehr geringen Einfluß auf die physikalisch-chemischen Konstanten der Reaktionsgemische haben werden.

Einen empfindlicheren Indikator suchte nun Weichardt zu schaffen, indem er in die reagierenden Flüssigkeiten ein in Oberflächenentwicklung begriffenes System einführte. In solchen mikroheterogenen Systemen, wie sie in kolloidalen Lösungen und äußerst fein verteilten Niederschlägen gegeben sind, spielen sich alle Vorgänge nur an der Oberfläche der Mikronen ab und es ist deshalb möglich, mit sehr kleinen Stoffmengen große Wirkungen zu erzielen.

Ein solches System erzeugte Weichardt durch Mischen von Baryumhydroxyd und Schwefelsäure. Es entsteht dabei Baryumsulfat und dieses hat in fein verteiltem Zustand die Fähigkeit, Säure, wenn auch in sehr geringer Menge, zu adsorbieren. Durch die Gegenwart anderer Kolloide in der Lösung, besonders solcher eiweißartiger Natur, soll nun die Oberflächenentwicklung des Baryumsulfats und damit auch sein Adsorptionsvermögen für Säure geändert werden. Ganz besonders soll aber die Antikörper-Antigenverbindung auf die Größe der entstehenden Baryumsulfatoberfläche von Einfluß sein und die dadurch bedingten Aenderungen in der adsorbierten Säuremenge sollen durch eine Verschiebung des mit Phenolphthalein bestimmten Neutralisationspunktes zwischen Baryumhydroxyd und Schwefelsäure die Gegenwart einer Antikörper-Antigenverbindung anzeigen. Diese in ihrer Methodik vielfach abgeänderte Reaktion bezeichnet Weichardt als Epiphaninreaktion (von επιφανεία = Oberfläche).

Auf anderem Wege suchte Ascoli zum Ziel zu gelangen. Bekanntlich ist die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten eine Eigenschaft, die ebenfalls schon durch die geringsten Substanzmengen in sehr merklicher Weise beeinflußt wird. Aus diesem Grunde hatte schon J. Traube in einer Reihe von Arbeiten auf die Bedeutung der Messung von Oberflächenspannungskonstanten für biologische Fragen hingewiesen. Dieser Anregung folgend, hat nun Ascoli gemeinsam mit Izar untersucht, ob sich beim Zusammentreffen von Antikörper und Antigen meßbare und spezifische Veränderungen der Oberflächenspannung beobachten lassen. Er ist dabei zu positiven Resultaten gekommen und bezeichnet seine Methode als Meiostagminreaktion.

Von Weichardt und seinem Mitarbeiter Schrön ist der selbständige Charakter der Meiostagminreaktion in Zweifel gezogen worden. Diese Autoren meinen, daß sie nur eine Modifikation der älteren Weichardtschen Versuche sei, da ja der von Weichardt gemessene osmotische Druck und die Oberflächenspannung in einem bestimmten Verhältnis stünden und es daher im Prinzip gleichgültig sei, mit welcher Methode man die Veränderung messe. Dieser Einwand ist nicht berechtigt. Wie schon Traube hervorgehoben hat, ist von einer so einfachen Beziehung zwischen osmotischem Druck und Oberflächenspannung gar keine Rede. Die Methode Ascolis hat daher weder zu den älteren Versuchen Weichardts noch zu der Epiphaninreaktion, die sich ja mit kolloidalen Adsorptionsvorgängen beschäftigt, nähere Beziehung und muß als eine durchaus selbständige betrachtet werden.

In den letzten Jahren haben dann Abderhalden und seine Mitarbeiter die „optische Methode“ auf Fragen der Immunitätslehre und Serodiagnostik angewandt. Die Methode basiert auf der Anschauung, daß bei der Vorbehandlung mit Eiweiß peptolytische Fermente im Blut auftreten, die genuines Eiweiß, aber auch Pepton spalten. Da die Eiweißkörper und die Peptone optisch aktive Substanzen sind, so muß sich bei diesen fermentativen Vorgängen die optische Drehung des Reaktionsgemisches ändern und dadurch die im Serum aufgetretenen Fermente anzeigen.

Von anderen physikalisch-chemischen Methoden ist bisher nur in sehr geringem Maße in der Immunitätslehre und speziell in der Serodiagnostik Gebrauch gemacht worden. Es liegen nur ganz vereinzelte Angaben von Obermayer & Pick über die refraktometrische Methode und von Izar über Viskositätsbestimmungen vor.

Im folgenden sollen nun diese Methoden im einzelnen beschrieben und ihre Bedeutung für die Serodiagnostik gewürdigt werden.

I. Die Epiphaninreaktion.

Die Technik der Epiphaninreaktion ist von Weichardt und seinen Mitarbeitern im Laufe der Zeit vielfach verändert worden, und es sei daher zunächst das all diesen verschiedenen Versuchsanordnungen gemeinsame Prinzip erörtert.

1 ccm Normalschwefelsäure wird mit etwa 3 ccm einer gesättigten Barytwasserlösung versetzt, der kurz vorher auf je 9 Teile 1 Teil 1-proz. Strontiumchloridlösung zugesetzt wird. Das Strontiumchlorid soll dabei als Katalysator wirken. Schließlich kommt dazu 0,1 ccm einer 1-proz. alkoholischen Phenolphthaleinlösung. Es tritt dabei, je nach der Einstellung der beiden Lösungen aufeinander, entweder Entfärbung ein oder es bleibt die rote Farbe bestehen. Durch Hinzufügen einer stark verdünnten Normalsäure oder -Lauge kann man nun den Umschlagspunkt ganz genau treffen. Zu dieser Titration wurden zunächst $^{1}/_{100}$-Normallösungen verwandt.

Die Menge der Säure bzw. Lauge, die zur Erreichung des Neutralpunktes gebraucht wird, ändert sich nun, wenn sich in der Lösung Eiweißkörper oder Salze befinden, und zwar in beiden Fällen im entgegengesetzten Sinne. Das Eiweiß bewirkt nach Weichardts Ansicht, daß die Oberfläche des neu gebildeten schwefelsauren Baryts mehr Säure absorbieren kann. Gegen diese Auffassung ist theoretisch nichts einzuwenden, da das Eiweiß als Schutzkolloid eine sehr feine Verteilung des entstehenden Niederschlages und damit eine Vergrößerung der Oberfläche bewirken kann. Eine Folge dieser Vorgänge ist, daß das Eiweiß enthaltende Reaktionsgemisch ein Minimum freier Säure weniger enthält als die Kontrolle und dies muß bei der nachträglichen Titration zum Ausdruck kommen.

Umgekehrt bewirkt Kochsalz eine verminderte Säureadsorption. Auch das wäre theoretisch verständlich, da ja Salze eine Agglutination des entstehenden feinen Niederschlages und dadurch eine Verringerung der Oberfläche bewirken.

Quantitativ überwiegend ist nach Weichardt die Kolloidwirkung des Eiweißes, so daß in stark verdünnten Eiweißkochsalzlösungen der Einfluß des Kochsalzes zurücktritt.

Auch in solchen starken Verdünnungen der eiweißartigen Kolloide tritt aber eine Verschiebung des Neutralpunktes ein, wenn im Reaktionsgemisch ein spezifisches Antiserum und sein dazugehöriges Antigen zugegen sind. Die Antikörper-Antigenreaktion wirkt auf das Baryumsulfat im Sinne einer verminderten Säureadsorption.

So schematisch darf nun allerdings bei der praktischen Ausführung der Methode nicht verfahren werden. WEICHARDT fand nämlich, daß es von großem Einfluß auf das Resultat ist, ob Antikörper und Antigen vor, nach oder gleichzeitig mit der Entstehung des Baryumsulfatniederschlages aufeinander einwirken. Ein deutlicher Ausschlag wurde nur im letzteren Fall erhalten*).

Aus diesen Ueberlegungen gelangte WEICHARDT schließlich zu der folgenden Versuchsanordnung, wie sie in der Arbeit von STÖTTER (Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, 751) wiedergegeben ist:

Viergläser-Versuch.

In vier Bechergläser von Jenenser Glas wird mit dem 1-ccm-Meßröhrchen gebracht:

In die zwei ersten Antigen (gewöhnlich 10^{-2}).

in die beiden anderen das gleiche Volumen Wasser, hierauf in das erste und dritte Glas je 0,1 ccm des verdünnten Serums (10^{-4} bis 10^{-8}), zuletzt in zwei und vier das gleiche Volumen (0,1 ccm) Wasser. Nachdem die Einzelflüssigkeiten durch Schwenken gemischt sind, überläßt man sie 10 Minuten lang der gegenseitigen Einwirkung.

Es ist also enthalten:

In Becherglas I 1 ccm des 100-fach verdünnten Antigens und 0,1 ccm des verdünnten Serums, in Becherglas II 1 ccm des 100-fach verdünnten Antigens und 0,1 ccm Wasser, in Becherglas III 0,1 ccm des verdünnten Serums und 1 ccm Wasser, in Becherglas IV 1,1 ccm Wasser. Nun kommen in jedes der 4 Bechergläser 3 ccm gesättigte Barytlösung, 0,1 ccm 1-proz. Phenolphtaleinalkohol, dem 1 Proz. einer 10-proz. Strontiumchloridlösung zugemischt ist, und 3 ccm verdünnte, auf die Barytlösung genau eingestellte Schwefelsäure.

I	II	III	IV
H_2SO_4	H_2SO_4	H_2SO_4	H_2SO_4
Phenolpht. mit $SrCl_2$	Phenolpht. mit $SrCl_2$	Phenolpht. mit $SrCl_2$	Phenolpht. mit $SrCl_2$
$Ba(OH)_2$	$Ba(OH)_2$	$Ba(OH)_2$	$Ba(OH)_2$
Antiserum	Wasser	Antiserum	Wasser
Antigen	Antigen	Wasser	Wasser

I und IV, II und III werden am Schluß des Versuches vereinigt, so daß dann in diesen zwei Zylindern quantitativ und qualitativ die gleichen Substanzen vorhanden sind.

Nach den neuesten Angaben sollen die Barytlösung und die Schwefelsäure aufeinander so eingestellt sein, daß nach der Vermischung eine leichte Rotfärbung bestehen bleibt. Bei positivem Ausfall der Reaktion soll Mischung I + IV gegenüber II + III

*) Dies war wenigstens WEICHARDTS ursprüngliche Ansicht. Bei dem gleich zu beschreibenden Viergläserversuch scheint er allerdings von der Vorstellung auszugehen, daß eine positive Reaktion nur zu erwarten, wenn Antigen und Antikörper vor der Bildung des Baryumsulfats aufeinander einwirken.

entfärbt sein. Durch Zugabe von $n/_{1000}$ Normalschwefelsäure zu II + III läßt sich der Farbenunterschied ausgleichen und die Größe des Ausschlages quantitativ messen.

Bei der Ausführung der Reaktion sind einige Kautelen streng zu beachten. Zunächst ist auf eine genaue Abmessung der Flüssigkeitsquanta, besonders der gesättigten Barytlösung und der darauf eingestellten Schwefelsäure auf das strengste zu achten. Da die gewöhnlichen Pipetten mit viel zu großen Abmeßfehlern arbeiten, so hat Weichardt eine besondere „Mikrapipette“ konstruiert, deren Anwendung aus der folgenden Beschreibung hervorgeht:

In dem Glaszylinder *B* (der übrigens nicht graduiert zu sein braucht) befindet sich der aus einem unten offenen Glasrohr bestehende Stempel *A*, der mittels der Gummidichtung *J* in dem Zylinder luftdicht auf und ab bewegt werden kann. Der Gummistopfen *E* umschließt die genau kalibrierte Ueberlaufpipette *G*, deren Kapazität 0,1—3 ccm betragen kann. Zum Gebrauch verschließt man den Stempel *A* mit dem Finger, taucht das untere Ende der Ueberlaufs-

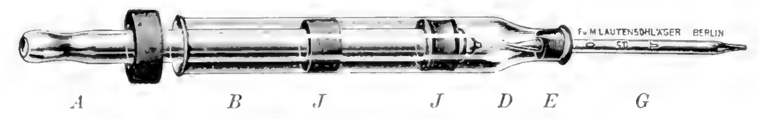


Fig. 1. Abbildung nach Schrön (Münch. med. Wochenschr., 1910, Nr. 38).

kanüle in die Flüssigkeit und saugt diese durch Herausziehen des Stempels an, bis sie bei *D* überläuft. Nunmehr wird durch langsamen Druck auf den Stempel die Flüssigkeit aus der Ueberlaufpipette in das Untersuchungsgefäß entleert. Sehr wichtig ist es, die Ueberlaufpipette durch mehrfaches Ansaugen und Ausspritzen von destilliertem Wasser nachzuspülen, da sonst grobe Versuchsfehler entstehen. An Stelle der Mikrapipette hat Rosenthal eine Spiralpipette konstruiert, mit der ein bequemeres und noch exakteres Arbeiten möglich sein soll (Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13, 383).

Es ist ferner nötig, nicht mit einer einzigen Antigen- bzw. Antikörperverdünnung zu arbeiten, sondern Reihenversuche anzustellen. Schrön arbeitet mit konstanter Serummenge (Verdünnung 10^4—10^6) und abfallenden Antigenmengen (Verdünnung 10^2—10^{12}), Stötter und v. Angerer & Stötter bevorzugen das umgekehrte Verfahren. Das Resultat wird kurvenmäßig aufgetragen, indem auf der Abszisse die Antigenmengen bzw. Antikörpermengen, auf der Ordinate die zur Erzielung des Farbenausgleichs nötigen Mengen der $n/_{1000}$ Normalschwefelsäure bezeichnet werden. Bei positivem Ausfall erhält man eine nach oben konvexe Kurve, die bei einer mittleren Antigen- bzw. Antikörpermenge ein Maximum hat.

Die Reaktion eignet sich zum Nachweis sämtlicher Antikörper-Antigenreaktionen. So ist sie von Weichardt selbst auf die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin, Kenotoxin und Antikenotoxin angewandt worden. Schrön wies mit ihr Typhusbacillen im Wasser nach, Seiffert*) — mit einer allerdings abgeänderten Methodik — und

*) Die Versuche Seifferts können allerdings kaum als beweisend angesehen werden, da sie mit einer Methodik angestellt wurden, die nach Weichardts eigenen Angaben nicht brauchbar ist (zu große Serummengen, Verwendung ge-

Meyer*) benutzten sie zur Luesdiagnose. Rosenthal wies damit Antikörper gegen Tuberkelbacillen, Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken nach. Auch Carcinomsera gaben eine Reaktion mit Carcinomantigen, sowie mit Antigen aus Embryonalgewebe. Ströbel benutzte die Epiphaninreaktion zur Diagnose der Trichinose, Weichardt und Kümmel prüften damit die biologische Stellung des Uveaeiweißes. Mosbacher schließlich gelang es mit der Epiphaninreaktion, aus dem Serum die Diagnose der Schwangerschaft zu stellen.

Besonders auffallend ist die ganz enorme Empfindlichkeit der Epiphaninreaktion. Schrön verteilte 2 Oesen Typhusbacillen auf 5 Liter Teichwasser und erhielt mit diesem Antigen noch in einer Verdünnung 10^{10} eine deutlich positive Reaktion. Wie Korff-Petersen und Brinkmann berechnet haben, entspricht dies einer Substanzmenge von „einhundertmillionstel Milligramm".

Es liegt in den theoretischen Voraussetzungen der Epiphaninreaktion begründet, daß die Ausschläge nur ganz minimale sein können, da die an den Baryumsulfatteilchen adsorbierten Säuremengen schon an sich sehr geringe sind. Noch geringfügiger sind natürlich die Schwankungen, die das Absorptionsvermögen durch die Anwesenheit der Antikörper-Antigenverbindung erleiden könnte. Tatsächlich betragen denn auch die Ausschläge, die Weichardt als positiv betrachtet, nur wenige Kubikzentimeter einer $n/_{1000}$ Normalschwefelsäure. Es muß daher zunächst untersucht werden, ob denn diese geringen Ausschläge nicht in die Grenzen der unvermeidlichen Fehler fallen. Diese Frage ist von Kamman in Hamburg und von Korff-Petersen & Brinkmann in Flügges Institut einer experimentellen Prüfung unterzogen worden, und beide Arbeiten gelangen zu einem völlig ablehnenden Standpunkt. Natürlich kann hier nicht die ganze Polemik, die sich großenteils auf technische Details bezieht, ausführlich wiedergegeben werden, und es sei deshalb bloß auf die wesentlichsten Punkte hingewiesen.

Der heikelste Punkt der ganzen Methode ist natürlich, daß zur Erzeugung des Baryumsulfats eine gesättigte Barytlösung und eine darauf eingestellte, ungefähr $n/_3$ Normalschwefelsäure benutzt, die spätere ausgleichende Titration aber mit $n/_{1000}$ Normalsäure vorgenommen wird. Die minimalsten Fehler beim Abmessen der Barytlösung bzw. $n/_3$ Schwefelsäure müssen also sehr erhebliche Ausschläge bei Verwendung der verdünnten Normalsäure geben. Ein Ausschlag der Reaktion um etwa 5 ccm $n/_{1000}$ Normalsäure würde z. B. einem Fehler beim Abmessen der Barytlösung von 0,014 ccm entsprechen.

Es ist also gewissermaßen, als ob wir mit einer äußerst feinen chemischen Wage Gewichtsveränderungen einer Substanz verfolgen wollten und als Ausgangsgewicht einen Wert zugrunde legen würden, der mit einer ganz groben Wage gewonnen worden ist.

Als Kamman, um diesen Fehlerquellen zu entgehen, schon das Baryumsulfat mit einer $n/_{100}$ Normalschwefelsäure herstellte und die gleiche Lösung zur Messung der Ausschläge bei der Epiphanin-

---

wöhnlicher Ausflußpipetten). Es ist ferner merkwürdig, daß in den Seiffertschen Versuchen der Ausschlag nach der entgegengesetzten Seite geht wie bei der Weichardtschen Epiphaninreaktion.

*) Meyer hat inzwischen selbst seine früheren positiven Resultate für irrtümlich erklärt. (Berl. klin. Wochenschr., 1912, Nr. 26.)

reaktion benutzte, erhielt er völlig negative Resultate. Allerdings ist hier der Einwand berechtigt, daß die Menge des entstehenden Baryumsulfatniederschlages und damit die neugebildete Oberfläche so gering war, daß eine meßbare Säureadsorption überhaupt nicht mehr stattfand.

Eine weitere Fehlerquelle ist natürlich in der CO_2 der Luft gegeben, welche durch die gesättigte Barytlösung begierig aufgenommen wird und durch den ausfallenden kohlensauren Baryt eine ganz erhebliche Verschiebung des Neutralitätspunktes verursachen kann.

Die Größe der durch diese Faktoren bedingten Versuchsfehler kann nur durch blinde Versuche bestimmt werden, d. h. durch eine größere Reihe von Einzelbestimmungen, in denen man stets die gleichen Gemische, nämlich Barytwasser und Schwefelsäure ohne Antikörper und Antigen titriert. Ueber die Größe der hierbei auftretenden Abweichungen enthalten leider die älteren Arbeiten WEICHARDTS und seiner Schüler keine Angaben.

Einer eingehenden Prüfung wurde hingegen diese Frage durch KORFF-PETERSEN & BRINKMANN unterzogen. Sie fanden zunächst ganz außerordentliche Abweichungen, die im Durchschnitt 5 ccm, im Höchstfall sogar 13 ccm $n/_{1000}$ Schwefelsäure betrugen. Als Ursache dieser großen Versuchsfehler erwies sich die CO_2 der Luft. Es war nämlich bei diesen Versuchen zuerst die Barytlösung und dann die Schwefelsäure eingefüllt worden. Weit besser wurden die Resultate, als die Autoren nach einem Vorschlag WEICHARDTS die Reihenfolge umkehrten. Die Abweichungen konnten dadurch auf ungefähr 3 ccm reduziert werden. Schließlich gelang es, die Fehlergrenze auf durchschnittlich 1,2 ccm, höchstens 2,2 ccm herabzudrücken. Sehr bedeutungsvoll ist nun, daß mit fortschreitender Verbesserung der Technik in den Händen dieser Autoren auch die Ausschläge bei der Epiphaninreaktion immer geringer wurden. Niemals überschritten sie die gleichzeitig bestimmten Fehlergrenzen.

Diese Kritik veranlaßte ganz kürzlich v. ANGERER & H. STÖTTER zu einer Entgegnung, in der sie wiederum eine Aenderung der Methodik vornahmen und dafür folgende Versuchsanordnung angaben:

„Zur Reaktion bringen wir in eine erste Reihe von Gläsern je 1 ccm destilliertes Wasser und in die zweite Reihe je 1 ccm der Antigenverdünnung 10^{-2}. (Die optimale Konzentration des Antigens muß vorher empirisch bestimmt werden.) Nun setzen wir zu dem einen Gläserpaar 1 resp. 1′ je 1 ccm der Serumverdünnung 10^{-12} und lassen diese Mischung 10 Minuten stehen. Nach Ablauf dieser Zeit wird ebenso die Serumverdünnung 10^{-10} in das Gläserpaar 2 resp. 2′ eingefüllt und nun für Glas 1 resp. 1′ die Reaktion durch Zusatz des zweiten Systems zu Ende geführt. Da dieser Zusatz ungefähr 10 Minuten in Anspruch nimmt, kann in Glas 2 resp. 2′ die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper ebenfalls 10 Minuten lang vor sich gehen. Nach Beendigung des Systemzusatzes zum ersten Gläserpaar wird in Glas 3 resp. 3′ je 1 ccm der Serumverdünnung 10^{-8} eingefüllt und für Glas 2 resp. 2′ die Reaktion bestimmt“ usw.

Die folgende Zeichnung zeigt die Aufstellung der Gläser:

	1	2	3	4	5	6
I.	10^{-12} H_2O	10^{-10} H_2O	10^{-8} H_2O	10^{-6} H_2O	10^{-4} H_2O	10^{-2} H_2O
	1'	2'	3'	4'	5'	6'
II.	10^{-12} Antigen	10^{-10} Antigen	10^{-8} Antigen	10^{-6} Antigen	10^{-4} Antigen	10^{-2} Antigen

Ist die Reaktion negativ, so verhält sich das Antigen nicht anders wie destilliertes Wasser. Die beiden Reihen müssen dann identische Resultate haben. Bei spezifischen Reaktionen gibt es hingegen in den Verdünnungen, die für die Reaktion am günstigsten sind, eine Verschiebung des Neutralitätspunktes.

Der Versuchsfehler in blinden Versuchen darf bei dieser Versuchsanordnung höchstens 0,5 ccm $n/_{1000}$ Normalschwefelsäure betragen.

Da das Serum häufig an sich eine Verschiebung des Neutralitätspunktes zur Folge hat, so ist die aus Reihe I erhaltene Kurve meist nicht eine horizontale, sondern eine geneigte Linie. Die positiven Ausschläge der Reaktion können daher nur aus einem Vergleich der Kurven I und II beurteilt werden.

Die Autoren geben nun zur Illustration ihrer Methode eine Reihe von Kurven wieder, die sie mit spezifischem Serum und Antigen erhielten. Als Kontrolle reproduzieren sie aber nicht, wie es doch die Methode verlangt, die Kurven der entsprechenden Reihen I, sondern die Kurven von blinden Versuchen und andern Seren, die keine spezifische Beziehung zum Antigen haben. Es ist daher leider nicht möglich, sich aus der Publikation der Autoren ein Urteil über die Größe der wirklich erzielten Ausschläge zu bilden.

Bei dieser Sachlage müssen erst Nachprüfungen ergeben, ob mit dieser neuesten Versuchsanordnung wirklich spezifische Ausschläge erhalten werden, welche die Fehlergrenzen überschreiten.

Es ist natürlich für denjenigen, der sich nicht ganz eingehend selbst experimentell mit dieser Reaktion beschäftigt, schwer ein endgültiges Urteil über ihre Brauchbarkeit abzugeben. Um so schwerer muß das Urteil des Urhebers der Reaktion, Weichardts selbst, ins Gewicht fallen. Da ist es nun sehr wesentlich, daß Weichardt und seine Mitarbeiter im Lauf der Zeit eine Reihe von Verbesserungen der Methodik angegeben haben, die sie für ganz unerläßlich zur Erzielung brauchbarer Resultate erachten. Der erste Schritt war die Einführung der Mikrapipette, dann die Vorschrift, diese nach der Einfüllung der Barytlauge nachzuspülen, — ein Umstand, dessen Nichtbeachtung nach Korff-Petersen & Brinkmann ganz außerordentliche Fehler bedingt; als sehr wichtig erwies sich sodann die Forderung, die Barytlösung nach der Schwefelsäure einzufüllen. Schließlich wäre die Aenderung der Versuchsanordnung durch v. Angerer & Stötter zu nennen. Mit jeder dieser als notwendig erachteten Aenderungen werden eigentlich alle vorher von Weichardt und seinen Mitarbeitern erhaltenen Resultate illusorisch. So schreiben v. Angerer & Stötter: „So lange ein Experimentator

größere Fehler (als 0,5 ccm Ref.) macht, sind seine Resultate durchaus unbrauchbar.“ Weichardt selbst aber hatte die zulässige Fehlergrenze vorher auf 2 ccm angegeben, die ja auch den Resultaten von Korff-Petersen & Brinkmann vollkommen entspricht.

Besonders skeptisch muß aber die Tatsache stimmen, daß Weichardt schon mit seiner alten und von ihm heute selbst sicherlich als viel zu ungenau erachteten Versuchsanordnung dieselben guten Resultate erhielt wie mit der von ihm als einwandfrei angegebenen Methodik. Das beweist doch, daß der Methode als solcher ein gewisser subjektiver Faktor anhaftet. Dieser scheint mir denn auch — abgesehen von den Fehlern, die durch Abmessung und Luftkohlensäure entstehen, — in der Beurteilung des Titrationseffektes zu liegen. Bei einer Titration mit $n/_{1000}$ Normallösungen ist es sicherlich nicht ganz leicht, zwei Lösungen mit wenigen Kubikzentimetern auf die gleiche Farbe zu bringen, und es wird daher stets bis zu einem gewissen Grade von dem Farbenunterscheidungsvermögen des Experimentators und sonstigen subjektiven Faktoren abhängen, an welchem Punkt eine Identität beider Lösungen angenommen wird. Soweit die Epiphaninreaktion nachgeprüft werden konnte, scheint sie mir bisher nicht die Forderungen zu erfüllen, die an eine brauchbare serodiagnostische Methode gestellt werden müssen.

Literatur.

v. Angerer & Stötter, Ueber Versuche, Antigen-Antikörperreaktionen sichtbar zu machen. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 38.

Kamman, O., Kritische Betrachtungen zur Epiphaninreaktion, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung für die Luesdiagnose. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, 178.

[1] Korff, Petersen, A., & Brinkmann, H., Versuche und kritische Bemerkungen zur Weichardtschen Epiphaninreaktion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 72, 344.

[2] — — Zur Weichardtschen Epiphaninreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 45.

Kraus, R., & Amiradzibi, Ueber den Mechanismus der Antitoxinwirkung bei der Heilung. Ebenda, Bd. 6, S. 1.

Meyer, Fritz, M., Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 7.

Mosbacher, Emil, Experimentelle Studien mit artgleichem Syncytiotoxin und über Schwangerschaftsdiagnose mittels der Epiphaninreaktion (E. R.). Dtsch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 22.

Rosenthal, Eugen, Versuche, Antigen- und Antikörperbeeinflussungen sichtbar zu machen. Experimentelle Studien mit der Epiphaninreaktion. I. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13, 383.

Rosenthal, Eugen, Versuche, Antigen- und Antikörperreaktionen etc. III. Mitteilung. Ebenda, Bd. 14, 159.

[1] Schroen, Fr., Studien mit der Weichardtschen Epiphaninreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 38.

[2] Zu den Bemerkungen S. Traubes: „Zur Diagnose der Syphilis“ in Nr. 5 dieser Wochenschr. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 6.

[3] — Schlußbemerkungen zu der Erwiderung des Herrn S. Traube in Nr. 8 dieser Wochenschrift. Ebenda, **1911**, Nr. 12.

Seiffert, E., Eine neue serologische Methode zur Syphilisdiagnose. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 50.

Stötter Hermann, Ueber den gegenwärtigen Stand der Studien mit der Epiphaninreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, 749.

Stötter, H., & Rosenthal, Eugen, Versuche, Antigen- und Antikörperbeeinflussungen etc. II. Mitteilung. Ebenda, Bd. 14, 1.

Ströbel, H., Die Serodiagnostik der Trichinose. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 13.

Traube, S., Zur Diagnose des Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 5.

[1] Weichhardt, Wolfgang, Sichtbarer Nachweis von Antigen-Antikörperbindungen in vitro. Die Epiphaninreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 31. Daselbst ältere Literatur. — Chem. Zeitg. **1908**, Nr. 20. — Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 20. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, Beiheft, S. 143. — Med. Klinik, **1909**, Nr. 12. — Ueber Ermüdungsstoffe. Stuttgart, Ferd. Enke, **1910**. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, Beiheft, S. 36.

[2] — Ueber Immunitätsreaktionen im mikroheterogenen System. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 644.

[3] — Eine neue serologische Methode zur Syphilisdiagnose. Ergänzung zu dem Artikel von Dr. Seiffert in Nr. 50, 1910. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 4.

II. Die Meiostagminreaktion.

Die Meiostagminreaktion beruht auf der Anschauung, daß bei der Einwirkung des Antikörpers auf das Antigen Produkte entstehen, welche die Oberflächenspannung der Lösung erniedrigen. Diese Veränderung der Oberflächenspannung wird mit dem Traubeschen Stalagmometer bestimmt, welches angibt, wieviel Tropfen ein bestimmtes Flüssigkeitsvolum beim Ausfließen bildet. Je größer die Oberflächenspannung der Flüssigkeit, um so größer die Tropfen, um so kleiner die Tropfenzahl. Die Zählung der Tropfen kann mittels eines von de Agostini & Stabilini angegebenen Apparates auch automatisch erfolgen. Bei Untersuchung ein- und derselben Flüssigkeit dürfen die Abweichungen der einzelnen Bestimmungen untereinander nicht mehr als $^1/_9$—$^2/_9$ Tropfen betragen.

Zum Versuch wird das Serum im Verhältnis 1:20 verdünnt. Zu 9 ccm dieser Lösungen kommen 1 ccm der Antigenverdünnung, in der Kontrolle 1 ccm Aq. dest. Die Mischungen kommen vor der Bestimmung der Tropfenzahl auf 2 Stunden in den Brütschrank bei 37^0 oder auf 1 Stunde ins Wasserbad bei 50^0.

Die Verdünnung des Antigens muß ganz genau bestimmt werden. In zu hohen Konzentrationen sind Normal- und Patienten- bezw. Immunsera nicht zu unterscheiden. Die Antigenmenge muß so klein sein, daß sie mit einem Normalserum nicht mehr als einen Tropfen Differenz erzielt. Die größte Menge, die dieser Forderung genügt, ist zu benutzen.

Anwendungen der Meiostagminreaktion.

Die Meiostagminreaktion ist von Ascoli & Izar zur Diagnose des Typhus, der Tuberkulose, der Lues, der Echinokokken- und Ankylostomaerkrankung, und besonders der bösartigen Geschwülste verwendet worden. Da dieses ihre wichtigste Anwendung ist, soll sie zuerst besprochen werden.

I. Serodiagnose bösartiger Geschwülste.

Besondere Sorgfalt — darin sind sich alle Untersucher einig — ist der Bereitung des Antigens zuzuwenden. Izar (Münch. Med. W., 1910, No. 41) gibt dafür folgende Vorschrift:

„Der zerkleinerte bösartige Tumor wird bei 37° in dünnster Schicht auf Glasplatten ausgestrichen oder im Vacuum getrocknet. Der getrocknete Brei wird pulverisiert und das Pulver mit Methylalkohol (im Verhältnis von 5 g zu 25 ccm Methylalkohol) 28 Stunden bei 50° in verschlossenem Gefäße, unter zeitweiligem Schütteln, extrahiert. Heiß filtrieren, das Filtrat erkalten lassen und durch Schleicher & Schüll No. 590 nochmals filtrieren."

Dieses Antigen muß sehr sorgfältig aufbewahrt werden, da es leicht verdirbt. Vor allem müssen die geringsten Spuren von Wasser fern gehalten werden, und deshalb sind nur sehr gut getrocknete Pipetten zu verwenden. de Agostini hat ferner beobachtet, daß die Antigene nicht geschüttelt werden dürfen. Das Antigen muß ferner eine solche Konzentration haben, daß es sich beim Verdünnen mit Wasser gut emulsioniert.

Die Verdünnung erfolgt in der Weise, daß 0,05 ccm der Stammlösung auf den Boden eines trockenen Reagenzglases gebracht werden und dann die erforderliche Menge Aq. dest. auf einmal zugesetzt wird. Dann muß kräftig geschüttelt werden. Der Titer des so bereiteten Antigens beträgt meist 1 ccm einer Verdünnung 1:100 bis 1:200.

Der Versuch wird nun in folgender Weise angestellt:

I. 9 ccm 20-fach mit 0,85-proz. Kochsalzlösung verdünntes Serum + 1 ccm Aq. dest. (sofort gezählt).

II. Dasselbe wie bei I (Zählung nach 1 Stunde bei 50°).

III. 9 ccm 20-fach mit 0,85-proz. Kochsalzlösung verdünntes Serum + 1 ccm Antigenemulsion (Zählung nach 1 Stunde bei 50°).

Vor dem Versuch müssen die Röhrchen auf Zimmertemperatur abgekühlt werden. Es empfiehlt sich ferner, zur Kontrolle des Extraktes stets ein sicher positives und ein sicher negatives Serum mit anzusetzen.

Wird die Reaktion richtig ausgeführt, so soll sich die Tropfenzahl durch das Antigen nicht um mehr als 1,5, höchstens 2 Tropfen vermehren. Die Sera von Patienten, die mit bösartigen Tumoren behaftet waren, hatten hingegen in den Versuchen von Ascoli & Izar fast stets eine höhere Tropfenzahl. Auf der andern Seite waren die Resultate bei andern Erkrankungen fast durchgehend negativ.

Die Meiostagminreaktion ist von vielen Seiten nachgeprüft und im wesentlichen bestätigt worden. Die folgende von R. Kraus stammende Tabelle gibt eine Uebersicht über die erhaltenen Resultate:

Autor	Tumoren			Gesunde und andere Erkrankungen		
	Zahl	+ Proz.	— Proz.	Zahl	+ Proz.	— Proz.
Ascoli und Izar	100	93	7	103	0,97	99,03
D'Este	12	91,7	8,3	18	0	100
Micheli und Catoretti	18	87,5	12,5	19	0	100
Agostini	27	85,2	14,8	27	0	100
Stabilini	32	93,8	6,2	27	0	100
Verson	18	55,5	44,5	6	0	100
Tedesco	27	96,3	3,7	33	6	94
Stamler	120	73	17	230	20	80
Kelling	45	47	53	85	3,5	96,5
Summe	399	82,8	17,2	548	9,5	90,5

Diese Ergebnisse sind als recht gute zu bezeichnen, zumal die Kontrolluntersuchungen fast durchweg negativ ausfielen. Nur die Untersuchungen Stammlers geben ein ungünstigeres Bild, da 20 Proz. positiver Resultate bei andersartigen Erkrankungen den diagnostischen Wert der Reaktion doch erheblich einschränken würden. Kraus glaubt, daß diese abweichenden Befunde Stammlers durch die Labilität der Extrakte bedingt sind.

Trotz dieser gut übereinstimmenden Resultate wird man bei dem von den Entdeckern selbst zugegebenen diffizilen Charakter der Methode weitere Nachprüfungen abwarten müssen, bevor ein abschließendes Urteil über die Brauchbarkeit der Reaktion gefällt werden kann.

Die theoretischen Grundlagen der Reaktion sind noch nicht geklärt. Ascoli nahm wohl ursprünglich an, daß es sich um eine spezifische Antikörper-Antigenreaktion handelt, und damit stimmte es auch überein, daß Izar aus normalen Organen kein wirksames Antigen gewinnen konnte. Micheli & Cattoretti konnten jedoch zeigen, daß auch aus Hundepankreas durch Alkohol sehr wirksame Lösungen erhalten werden können. Schließlich fand Kraus, daß das Antigen auch durch Lecithinemulsionen ersetzt werden kann. Es scheint sich also bei der Meiostagminreaktion der bösartigen Geschwulstsera wie bei der Wassermannschen Reaktion um eine Reaktion des Serums mit gewissen auch im normalen Organismus vorhandenen Lipoiden zu handeln. Erwähnenswert ist allerdings, daß Izar nach Injektion von Tumorantigen bei Meerschweinchen und Ratten Meiostagmine auftreten sah.

Interessant ist, daß Cattoretti bei Ratten auch nach Exstirpation beider Nebennieren eine positive Meiostagminreaktion gegenüber Tumorantigen und Pankreasextrakt erzielen konnte, die sogar an Stärke die der Tumorratten übertraf.

II. Serodiagnose der Tuberkulose.

Das Antigen wird nach Izar (Münch. med. Wochenschr., 1910, Nr. 16) in folgender Weise hergestellt: „Tuberkelbacillenkulturrasen (aus Bouillon oder Agar) werden im Mörser verrieben (mit 96-proz., öfter erneutem Alkohol mehrere Tage bei 37° digeriert, bis der Alkohol klar bleibt. Der Bacillenrückstand bei 47° getrocknet, mit warmem Aether ausgezogen, nochmals getrocknet und von neuem mit Alkohol mehrmals bis zur Erschöpfung extrahiert. Die vereinigten filtrierten Alkoholauszüge werden bei 47° im Wasserbad getrocknet, darauf die filtrierten Aetherauszüge in dieselbe Porzellanschale nachgegossen und bei 30° getrocknet: der Rückstand derselben in absolutem Alkohol gelöst, filtriert. Die klare Lösung bei 37°, bis sich etwas auszuscheiden beginnt, konzentriert und nochmals filtriert. Zu diesem Extrakt wird tropfenweise Aether zugesetzt, bis (nach Zusatz von ca. $^1/_{10}$ Volum) sich ein Niederschlag bildet: es folgt Filtration durch ein dichtes Filter (417 Dreverhoff), Verjagung des Aethers. Die Fällung wird so oft wiederholt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Nochmaliges Trocknen des klaren Extraktes und Auflösung in absolutem Alkohol. Einengung bis zur Sättigung.“

Mit diesem Antigen erhielt Izar bei 35 schweren Tuberkulosefällen 34 positive Resultate, ebenso in 5 klinisch sicheren Lungen-

tuberkulosen ohne Bacillen im Sputum. 64 Fälle andersartiger Erkrankung reagierten durchweg negativ. Ebensowenig reagierten die Tuberkulosesera mit Typhus, Syphilis, Tumor- und Wurmantigen. Die Reaktion ist also auch im Sinne der Immunitätslehre spezifisch.

St. d'Este erhielt bei chirurgischer Tuberkulose schwache, bei vorgeschrittener Lungentuberkulose kräftige Ausschläge. Micheli & Cattoretti erhielten bei Tuberkulose deutliche, wenn auch nicht starke Ausschläge. Durch Versuche an Meerschweinchen glaubt Gasbarrini, daß es ihm gelungen ist, den Typus humanus, bovinus und den Geflügeltuberkulosebacillus voneinander zu unterscheiden. Die Ausschläge sind nicht groß (0,7—3,8 Tropfen), aber genügend, da die Sera dieser Tiere an sich keine nennenswerten Ausschläge geben.

III. Serodiagnose des Typhus abdominalis.

Als Antigen dienen 2-tägige wässerige Extrakte nach Neisser & Shiga aus Typhusagarkulturen, die aber nicht erhitzt werden dürfen. Die wirksame Substanz ist in Alkohol löslich und kann daher auch aus dem Alkoholextrakt gewonnen werden.

Izar erhielt mit diesem Antigen in 8 Typhusfällen positive Resultate, während alle anderen Krankheiten negativ reagierten. Auch diese Reaktion war für den Typhusbacillenextrakt spezifisch.

Vigano fand sogar, daß auch Extrakte aus Paratyphusbacillen mit Typhusserum nicht reagieren.

Micheli & Cattoretti hatten bei Typhus nur sehr geringe Ausschläge, bei Immunseris überhaupt keine. Dieses merkwürdige Resultat erhielten auch schon Ascoli & Izar. Es zeigte sich, daß dies an der Verwendung abgetöteter Typhusbacillen liegt. Wurden sie im lebenden Zustand Kaninchen injiziert, so erzeugten sie ebenfalls Meiostagmine. Aus diesem Grunde glaubten Ascoli & Izar, daß die Meiostagmine besondere, von den übrigen Antikörpern abzutrennende spezifische Reaktionsprodukte des Organismus sind. Ganz ähnliche Resultate erhielt übrigens auch Fagiuoli bei der Immunisierung von Kaninchen mit Choleravibrionen.

IV. Serodiagnose der Lues.

Als Antigen dient nach Izar der alkoholische Extrakt aus der Milz eines syphilitischen Foetus. Bei 12 Luessera erhielt Izar positive Resultate, während andere Erkrankungen negativ reagierten.

Zu einer weiteren Arbeit mit Usuelli benutzte dann Izar syphilitische Leberextrakte. Bei syphilitischen Seren war die Reaktion in 80 Proz. positiv, 5,5 Proz. verdächtig, 14,5 Proz. negativ. Von 104 Kontrollseren reagierten 102 negativ, 1 positiv, 1 verdächtig.

Weniger günstige Resultate erhielten Micheli & Cattoretti. Die Reaktion war seltener positiv als die Wassermannsche Reaktion; besonders aber reagierten auch andere Sera, in erster Linie Tumorsera positiv.

Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß Izar auch auf die Echinokokken- und Ankylostomumerkrankungen die Meiostagminreaktion anwandte. Als Antigen kann man bei Echinokokkenerkrankungen entweder direkt die Cystenflüssigkeit oder einen alkoholischen Extrakt daraus benutzen. 7 Schweine und 3 Schafe mit Echinokokkencysten

reagierten positiv, ebenso ein mit Cystenflüssigkeit behandeltes Kaninchen.

Literatur.

[1] Ascoli, M., Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 2.
[2] — Ebenda, **1910**, Nr. 7.
[1] Ascoli, M., & Izar, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 8.
[2] — — Ebenda, **1910**, Nr. 18.
[3] — — Ebenda, **1910**, Nr. 22.
[4] — — Ebenda, **1910**, Nr. 41.
Ascoli, Alberto, Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, **1910**.
Abbo, Pathologica, **1910**, Nr. 39.
de Agostini, Med. Klin., **1910**, Nr. 29.
de Agostini & Stabilini, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 23.
Bertolini, Biochem. Zeitschr., Bd. 28, 60.
Bertino, La Ginecologia, **1910**.
Brugnatelli, Pathologica, **1910**, Nr. 43.
[1] Castiglioni, Società medico-biologica Milanese. Juni **1910**.
[2] — Biochimica e terapia sperimentale, Vol. 2, H. 8.
Cattoretti, Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 18.
Comenatti, Riv. critica di clin. med., **1910**, Nr. 38.
d'Este, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 19.
[1] Fagiuoli, Biochimica e terapia spermentale, Vol. 2, H. 9.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, 149. Daselbst ausführliche Angabe der italienischen Literatur.
Filia, Il Policlinico, **1910**.
[1] Gasbarrini, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 32.
[2] — Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 33.
[1] Izar, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 4.
[2] — Ebenda, **1910**, Nr. 6.
[3] — Ebenda, **1911**, Nr. 25.
[4] — Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 6, 624.
[5] — Ebenda, Bd. 7, 624.
Izar & Usuelli, Ebenda, Bd. 6, 101.
Izar & di Quattro, Biochimica e terapia sperimentale, Vol. 3.
Kelling, Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 3.
Kraus, R., Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, Beilage S. 95.
Maecabruni & Usuelli, Pathologica, **1910**, Nr. 50.
Mello, Compt. rend. soc. Biol., **1910**.
[1] Micheli & Cattoretti, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 2.
[2] — — Pathologica, **1910**, Nr. 43.
[3] — — Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 44.
[4] — — Biochimica e terapia sperimentale, Vol. 2, Nr. 8.
[1] Simonelli, Rivista di patol. nerv. e mentale, Vol. 15, 377.
[2] — Giorn. d. mal. ven. e d. pelle, **1911**, Nr. 2.
Tedesko, Wien. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 26.
[1] Traube, S., Pflügers Arch., Bd. 123, 419.
[2] — Biochem. Zeitschr., Bd. 10, 373.
Valillo, Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere, **1910**.
Verson, Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 30.
Vigano, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 32.
Vincenzi, Pathologica, **1910**, Nr. 32.

IV. Die optische Methode.

Die optische Methode wurde von Abderhalden ursprünglich zum Studium der fermentativen Spaltung der Polypeptide angewendet. Da die Polypeptide selbst wie ihre Spaltprodukte zum großen Teil optisch aktive Substanzen sind, so muß ihre Spaltung mit einer Aenderung der Drehung der Polarisationsebene einhergehen, und es kann aus dem Sinn dieser Aenderung auf die Art der Spaltung geschlossen werden.

d-Alanyl-glycyl-glycin z. B., das selbst die Ebene um 30⁰ dreht, kann in doppelter Weise abgebaut werden:

1) Alanin + Glycyl-glycin,
(2,4⁰) (0⁰),
2) d-Alaninglycin + Glykokoll,
(50⁰) (0⁰).

Im ersten Fall muß also die Drehung abnehmen, im zweiten größer werden. Kommt es weniger darauf an, die Art der Spaltung als ihren Eintritt überhaupt zu beobachten, so können nach Abderhalden auch die aus Eiweiß durch Hydrolyse erhaltenen Peptongemische benutzt werden.

Mit dieser Methode untersuchten nun Abderhalden & Pincussohn zunächst das Blutplasma, bzw. Blutserum von Hunden und Kaninchen auf ihre spaltenden Eigenschaften gegenüber Peptonen und Polypeptiden. Die Resultate waren beim Hundeblut negativ, während Kaninchenserum Glycyl-l-tyrosin spaltete. Allerdings ist es nötig, daß das Plasma, bzw. Serum in solchen Versuchen vollkommen frei von zelligen Elementen, besonders auch von Hämoglobin ist, da gerade die Blutelemente reichlich peptolytische Fermente enthalten.

Nunmehr ging Abderhalden mit seinen Mitarbeitern daran, Hunde und Kaninchen mit Eiweißkörpern subkutan zu behandeln und ihr Verhalten gegenüber Peptonen von neuem zu untersuchen. In gemeinschaftlichen Versuchen mit Pincussohn, Weichardt, Immisch, Israel, Sleeswijk stellte Abderhalden fest, daß nach der Injektion von Eiereiweiß, Gelatine, Globulin aus Kürbissamen, Edestin, Kasein und Seidenpepton peptolytische Fermente im Serum auftreten, die am 6. Tage erscheinen und 2—3 Wochen lang nachweisbar sind. Sie spalten Peptone, gleichgültig welcher Herkunft, aber auch genuines Eiweiß. Durch Erwärmen auf 60⁰ werden sie inaktiviert und können durch Zusatz von frischem Normalserum nicht reaktiviert werden. Artfremdes Serum erzeugt ebenfalls peptolytische Fermente, während artgleiches Serum meist wirkungslos war. Abderhalden schließt daraus, daß alle blutfremden Substanzen zur Entstehung peptolytischer Fermente Anlaß geben. Sie treten deshalb auch bei der Infektion auf, und Abderhalden & Pincussohn konnten sie z. B. im Antistreptokokkenserum nachweisen.

Natürlich ist mit der Drehungsänderung der Polarisationsebene noch nicht bewiesen, daß es sich um eine peptische Spaltung handelt. Um dies zu beweisen, brachten Abderhalden & Pincussohn ein durch Injektion von Seidenpepton erhaltenes peptolytisches Serum zusammen mit Gelatine in eine Fischblase und dialysierten. Im Dialysat ließen sich Biuretprodukte nachweisen.

Bekanntlich ist vielfach die Ansicht geäußert worden, daß die Wirkung der Antikörper auf das Antigen mit einer Spaltung von Eiweiß einhergehe. In diesem Sinne sprachen zuerst die parenteralen Stoffwechselversuche von Friedemann & Isaac an normalen und immunisierten Tieren, die von Lommel, Heilner, Michaelis & Rona, Schittenhelm und Weichardt bestätigt werden konnten.

Besonders wurde die Anaphylaxie mit dem Auftreten giftiger Spaltprodukte beim parenteralen Eiweißabbau in Zusammenhang gebracht (Friedemann & Isaac, Weichardt, Biedl & Kraus, Friedberger, H. Pfeiffer & Mita u. a.).

ABDERHALDEN glaubt nun in seinen peptolytischen Fermenten den experimentellen Beweis für die fermentative Natur der Antikörper erbracht zu haben. Es scheint mir aber doch schwierig, die peptolytischen Serumwirkungen nach Eiweißinjektionen mit den spezifischen Antikörpern in näheren Zusammenhang zu bringen, da ihnen gerade deren wichtigste Eigenschaft, die Spezifität, fehlt. Auch ist es auffallend, daß gerade Hunde für diese Versuche so geeignet sind, während sie erwiesenermaßen Eiweißantikörper nur sehr schlecht bilden. Es gelang denn auch ABDERHALDEN & PINCUSSOHN nicht, nähere Zusammenhänge zwischen den peptolytischen Fermenten und den anaphylaktischen Prozessen aufzudecken. Es ist wahrscheinlicher, daß die peptolytischen Fermente Reaktionsprodukte des Organismus sind, die durch die Injektion von Eiweiß und Pepton ausgelöst werden, von den spezifischen Antikörpern aber verschieden sind*).

Sehr interessant ist die Tatsache, daß auch Kohlehydrate — entsprechend älteren Versuchen WEINLANDS — bei der Injektion zuckerspaltende Fermente erzeugen. Nach den Untersuchungen von ABDERHALDEN & KAPFENBERGER treten sie nach intravenöser Injektion schon nach $^1/_4$ Stunde, nach subkutaner Injektion nach 7—8 Stunden auf und bleiben etwa 14 Tage im Serum. Nach Injektion von Milchzucker wurden dieser und Rohrzucker, nach Injektion von Rohrzucker ebenfalls beide Zuckerarten gespalten, während Raffinose unverändert bleibt. Das Ferment ist dialysabel.

Weiterhin haben ABDERHALDEN & PINCUSSOHN die optische Methode zum Nachweis immunisatorisch erzeugter Antifermente benutzt. Viele bakterielle und tierische Toxinlösungen haben die Fähigkeit, Peptone zu spalten. So konnte ABDERHALDEN dies für Diphtherietoxin, Pyocyanase, Tuberkulin, Rotzbacillenextrakt, Ricin und Cobragift nachweisen. Durch die entsprechenden Antisera wird diese Wirkung aufgehoben.

Die wichtigste Anwendung hat jedoch ABDERHALDEN von dieser Methode bei der Schwangerschaft gemacht. Schon frühere Versuche von ROSENAU & ANDERSON, THIESS & LOCKEMANN, GOZONY u. a. hatten darauf hingewiesen, daß die Placenta und die Bestandteile des fötalen Organismus für das mütterliche Blut etwas Fremdes darstellen. Da nun nach den Untersuchungen von SCHMORL in der Schwangerschaft und besonders bei der Eklampsie Placentarbestandteile in den mütterlichen Organismus gelangen, so sind hier also die Bedingungen gegeben, die nach ABDERHALDEN zum Auftreten peptolytischer Fermente führen und somit eine Serodiagnose der Schwangerschaft ermöglichen würden.

Zum Nachweis dient eine 0,5—2,5-proz. Lösung von Plazentarpepton, das nach einer von ABDERHALDEN & KIUTSI genau angegebenen Vorschrift (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 77, S. 249) hergestellt wird. Von dieser Lösung werden 1 ccm mit 1 ccm des Serums gemischt, der übrige Teil des Röhrchens mit Kochsalzlösung gefüllt. 48 Stunden hindurch wird nun mit einem sehr guten Polarimeter alle 6—8 Stunden die Drehung abgelesen und kurvenmäßig

*) Allerdings erörtert ABDERHALDEN auch die Möglichkeit, daß der Abbau zwar kein spezifischer ist, bei der parenteralen Verdauung des homologen Eiweißes aber ganz besonders giftige Spaltprodukte auftreten, die den anaphylaktischen Shock auslösen.

aufgetragen. Bei normalem Serum ist die Kurve eine horizontale gerade Linie, während Schwangerschaftsserum durch eine unregelmäßige Kurve eine Spaltung des Peptons anzeigt. Die Reaktion scheint im Gegensatz zu den nach Injektion von artfremdem Eiweiß und Peptonen auftretenden spezifisch zu sein, da andere Eiweißkörper und Peptone außer den von der Placenta stammenden vom Schwangerschaftsserum nicht abgebaut werden.

Daß es sich wirklich um eine peptische Wirkung handelt, geht daraus hervor, daß auch gekochte Plazentastücke von dem Serum gespalten werden. Bringt man diese mit Schwangerschaftsserum in einen Dialysierschlauch, so lassen sich im Dialysat Biuretspaltprodukte nachweisen*). Abderhalden schreibt über seine Methode: „Es unterliegt keinem Zweifel, daß es möglich ist, mit der optischen Methode die Schwangerschaft mit großer Sicherheit aus dem Blut zu diagnostizieren."

Die Versuche Abderhaldens und seiner Mitarbeiter sind von Gruber nachgeprüft worden. Gruber bestätigt zunächst das Auftreten von peptolytischen Fermenten nach Injektion von Eiweiß. Diese sind aber nicht identisch mit den bekannten Immunkörpern (Präzipitinen, Agglutinin, Lysinen), da ihr zeitliches Auftreten mit diesen nicht zusammenfällt. Peptolytische Fermente treten ferner beim Kaninchen wie beim Menschen bei konsumierenden Prozessen auf. Würde sich diese Behauptung bestätigen, so müßte sie allerdings eine gewisse Einschränkung der Abderhaldenschen Schwangerschaftsdiagnose zur Folge haben.

Literatur.

1. Peptolytische Fermente.

Abderhalden, Emil, Med. Klinik, **1909**, Nr. 41.
[1] Abderhalden & Pincussohn, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 61, 200.
[2] — — Ebenda, Bd. 62, 243.
[3] — — Ebenda, Bd. 64, 100.
[4] — — Ebenda, Bd. 66, 88.
[5] — — Ebenda, Bd. 71, 110.
Abderhalden & Weichardt, Ebenda, Bd. 62, 120.
Abderhalden & Immisch, Ebenda, Bd. 64, 423.
Abderhalden & Israel, Ebenda, Bd. 64, 426.
Abderhalden & Sleeswijk, Ebenda, Bd. 64, 427.
Abderhalden & Brahm, Ebenda, Bd. 64, 429.
Abderhalden & Schilling, Ebenda, Bd. 71, 385.
Abderhalden & Kämpf, Ebenda, Bd. 71, 421.
Gruber, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, 762.

2. Ueber das Drehungsvermögen des Blutplasmas, resp. -serums unter verschiedenen Bedingungen.

Abderhalden & Kawohl, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 69, 1.
Abderhalden & Hahn, Ebenda, Bd. 69, 50.
Abderhalden & Ruehl, Ebenda, Bd. 69, 57.

3. Serodiagnose der Schwangerschaft.

Abderhalden & Miki Kiutsi, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 77, 249.
Abderhalden, E., Freund, R., & Pincussohn, Prakt. Ergebnisse d. Geburtshilfe und Gynäkologie, 2. Jahrg., 2. Abteil., **1910**, S. 367.
Abderhalden, Die Schutzfermente des tierischen Organismus. Berlin, Jul. Springer, **1912**.

*) Neuerdings benutzt Abderhalden zum Nachweis der Eiweißspaltprodukte das Ninhydrin (Triketohydrindenhydrat). (Münch. med. Wochenschr., 1912, Nr. 36.)

4. Kohlehydratspaltende Fermente.
ABDERHALDEN & KAPFBENGER, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 69, 23.
ABDERHALDEN & RATHSMANN, Ebenda, Bd. 71, 367.
ABDERHALDEN & BRAHM, Ebenda, Bd. 64, 429.
WEINLAND, E., Zeitschr. f. Biologie, Bd. 47, 279.

5. Allgemeines.
ABDERHALDEN, Die Schutzfermente des tierischen Organismus. Berlin, Jul. Springer, **1912**. Daselbst ausführliche Literatur.

V. Die refraktometrische Methode.

Der Brechungsindex einer Flüssigkeit ist von der Zahl und Konstitution der darin enthaltenen Moleküle abhängig. Seine Bestimmung kann daher sowohl Aufschluß über die Konzentration eines in der Flüssigkeit gelösten Stoffes als auch über chemische Umsetzungen in derselben gaben. Auch auf biologischem Gebiet ist die refraktometrische Methode angewandt worden. Ich übergehe die Arbeiten, die sich mit der Refraktometrie des Blutserums und der Körperflüssigkeiten als solcher beschäftigen und beschränke mich auf die Versuche von OBERMAYER & PICK, die sich auch Fragen aus der Immunitätslehre zugewandt haben.

Die Untersuchungen wurden mit dem PULFRICHschen Refraktometer ausgeführt, dessen Konstruktion und Handhabung aus ABDERHALDENS Handb. der biochem. Arbeitsmethoden, Bd. I, 2. Hälfte, zu ersehen ist.

OBERMAYER & PICK untersuchten zunächst eine Reihe von Fermentreaktionen und stellten fest, daß bei diesen der Brechungsindex steigen, sinken oder gleichbleiben kann. Die einzelnen Fermentreaktionen sind dadurch scharf charakterisiert.

Dann untersuchten sie auch die Präzipitinreaktion mit Hilfe der refraktometrischen Methode, und zwar suchten sie festzustellen, wieviel Eiweiß aus einem präzipitierenden Immunserum durch sein Antigen ausgefällt wird.

Das Serum eines mit Menschenserum vorbehandelten Kaninchens wird zu gleichen Teilen mit 10-fach verdünntem Menschenserum versetzt. Nach 12 Stunden im Brutschrank wird die Flüssigkeit von dem entstandenen Niederschlag abgegossen und refraktometrisch untersucht. Zur Kontrolle wird normales Kaninchenserum in der gleichen Weise mit Menschenserum versetzt. Ablesung bei 24,9°.

Lösung	Brechungswinkel	Brechungsindex
a) Normales Kaninchenserum und 0,85-proz. Kochsalzlösung	65° 47′	1,340 103
b) Kaninchenimmunserum und 0,85-proz. Kochsalzlösung	65° 47′	1,340 103
c) Normales Kaninchenserum und 10-fach verdünntes Menschenserum	65° 45′	1,340 265
d) Kaninchenimmunserum und 10-fach verdünntes Menschenserum nach Abzentrifugieren des Präzipitates	65° 47′	1,340 103

Die Differenz zwischen c und d beträgt also 0,000 162. Da nach REISS eine Differenz von 0,00175 erst 1 Proz. Eiweiß entsprechen würde, geht aus dieser Untersuchung hervor, daß die im spezifischen Präzipitat ausfallende Eiweißmenge eine ganz minimale ist. Dies

stimmt auch mit den Untersuchungen von MOLL überein, der aus 45 ccm eines starken Immunserums nur einen spezifischen Niederschlag von 0,072 g erhielt.

Literatur.

[1] OBERMAYER, FRIEDR., & PICK, ERNST, Hofmeisters Beitr., Bd. 7, 331.
[2] — — Ebenda, S. 455.
REISS, E., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakologie, Bd. 51, 18.
MOLL, Hofmeisters Beitr., Bd. 4, 578.
ABDERHALDEN, Handb. der biochem. Arbeitsmethoden, Bd. 1, 2. Hälfte.

VI. Messung der Viskosität.

Auch die viskosimetrische Methode ist bisher in sehr beschränktem Maße in der Immunitätslehre angewandt worden.

Die Viskosität einer Flüssigkeit wird bekanntlich gemessen, indem man sie durch ein Kapillarrohr fließen läßt und die Zeit bestimmt, die ein gewisses Flüssigkeitsquantum dazu braucht. Genaue Einhaltung der Temperatur ist dabei erforderlich.

Mit einem nach diesem Prinzip konstruierten Apparat, dem OSTWALDschen Viskosimeter, hat IZAR eine Reihe von Untersuchungen vorgenommen, die zum größten Teil negativ ausfielen. Positive Resultate erhielt er nur als er das Serum von Kaninchen, die mit Gelatine vorbehandelt waren, auf Gelatine prüfte. Das Serum des Immunkaninchens wurde mit Gelatine gemischt, 2 Stunden im Brutschrank belassen, und dann auf die Viskosität geprüft.

Zur Kontrolle wurde Gelatine mit der gleichen Menge Normalkaninchenserum versetzt. Während die Kontrolle unverändert blieb, zeigte die Immunserum-Gelatinemischung stets eine sehr deutliche Herabsetzung der Viskosität. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß diese Vikositätsverminderung auf die Bildung von peptischen Spaltprodukten zurückzuführen ist, und daß IZAR somit durch die viskosimetrische Methode dieselben peptolytischen Fermente gefunden hat, deren Nachweis ABDERHALDEN mit der optischen Methode gelang.

Literatur.

IZAR, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, 199.

III.

Grundlagen und Technik der experimentellen spezifischen Bakteriotherapie (Opsonine).

Von

Prof. Dr. **Georg Michaëlis,**

Berlin.

Mit 2 Tafeln und 8 Figuren im Text.

Die spezifische Bakteriotherapie ist im Prinzip nichts anderes als eine aktive Immunisierung (cf. Bd. I, Kap. Aktive Immunisierung etc.), welche bei dem nicht infizierten Organismus eine Schutz-, bei dem bereits infizierten eine immunisatorische Heilwirkung erzielen soll.

Die erste Anwendung erfuhr diese „aktive Immunotherapie" durch ROBERT KOCH mittels des Tuberkulins.

Dadurch, daß R. KOCH dieses fand und anwandte, ist er, wie DÖNITZ hervorhebt, „der erste gewesen, welcher überhaupt gegen ein Bakterienprodukt immunisiert hat".

Der therapeutischen Immunisierung des Menschen eine allgemeine Beachtung, eine Anwendung auf breiter Basis zunächst in England und Amerika, neuerdings aber auch in Deutschland verschafft zu haben, ist das Verdienst A. E. WRIGHTS.

Den Ausgangspunkt dafür bot ihm seine Entdeckung der bakteriotropen Stoffe des Normalserums, der „Opsonine", und die Erkenntnis der Vorgänge bei der immunisatorischen Heilwirkung im Organismus mit Hilfe des von ihm konstruierten „opsonischen Index".

An der Hand dieses Index schuf er eine neue Technik der spezifischen Bakteriotherapie, welche er entgegen dem wissenschaftlichen Sprachgebrauch „Vaccinationstherapie" nannte, obwohl er nicht Vaccins im JENNER-PASTEURschen Sinne, sondern durch Hitze abgetötete Bakteriensuspensionen zur Immunisierung verwandte.

Die früheste wissenschaftliche Grundlage der WRIGHTschen Vaccinationstherapie bildet eine Entdeckung von DENYS & LECLEF, welche 1895 durch Einführung einer neuen, von ihnen geschaffenen Methode des „Phagocytose-Versuchs im Reagenzglas" thermostabile Substanzen im Immunserum fanden, die sie wegen ihrer Eigenschaft, die Bakterien phagocytabel zu machen, „bakteriotrope" nannten.

Nachdem sie sich überzeugt hatten, daß die dem Organismus entnommenen Leukocyten auch im Reagenzglase ihre Freßtätigkeit aus-

übten, brachten sie Leukocyten normaler oder gegen Streptokokken immunisierter Tiere mit Streptokokken zusammen. Sie konnten nun feststellen, daß nicht die geringste Phagocytose stattfand. Setzten sie jedoch Serum eines gegen Streptokokken immunisierten Tieres zu dem Leukocyten- und Streptokokkengemisch hinzu, so trat, gleichviel ob es sich um Leukocyten normaler oder immunisierter Tiere handelte, regste Phagocytose in Erscheinung.

Diese Entdeckung DENYS geriet trotz ihrer Bedeutung in Vergessenheit, der sie erst durch die Arbeiten NEUFELDS und seiner Schüler entrissen wurde, welche ihre Richtigkeit in jeder Beziehung bestätigen konnten*).

Inzwischen hatte LEISHMAN im Jahre 1902 eine exakte Methode zur Messung der phagocytären Kraft des Blutes geschaffen, als er in einer Pipette gleiche Volumina einer Bakteriensuspension und aus dem Finger entnommenen Blutes aufsaugte, auf einem Objektträger sorgsam mischte, mit einem Deckglas zudeckte und auf 15 Minuten in einen Brutschrank von 37° brachte. In dem darauf gefärbten Präparat wurde die Zahl der in die polynukleären Zellen aufgenommenen Bakterien gezählt. LEISHMAN fand nun bei Vergleich des Blutes von normalen mit dem immunisierter Menschen bei letzteren eine deutlich erhöhte Phagocytose.

Diese Beobachtung bildete den Ausgangspunkt der diesbezüglichen Studien WRIGHTS und seines Schülers DOUGLAS, welche sie zur Entdeckung der Opsonine und ihrer klinischen Verwendung führten.

Indem sie Leukocyten, Staphylokokkenemulsion, normales und inaktiviertes Serum in verschiedenen Kombinationen zusammenbrachten, konnten sie einwandfrei nachweisen, daß im Serum thermolabile Substanzen vorhanden sind, welche die Bakterien so umgestalten, daß sie von den Phagocyten aufgenommen werden können.

Wir möchten an dieser Stelle erwähnen, daß uns bezüglich der Differenzierung der Tropine und Opsonine, ihrer Einreihung und Einschätzung gegenüber den anderen Immunkörpern die Stellungnahme NEUFELDS die am besten begründete zu sein scheint. Wir machen uns daher seine Einteilung im folgenden zu eigen:

Tropine und Opsonine sind qualitativ verschiedene Körper sui generis. Die Tropine sind thermostabile Immunkörper nichtkomplexer Art.

Die Opsonine dagegen sind im normalen Serum vorhandene, thermolabile Stoffe komplexer Art, welche nur durch Zusammentreten von Komplement und Ambozeptor wirksam werden können; die zu ihnen gehörenden Immunopsonine sind spezifisch opsonische Ambozeptoren.

Im übrigen verweisen wir auf die Darstellung NEUFELDS im Bd. II Kap. III: Bakteriotropine und Opsonine.

Wir werden uns an dieser Stelle mit den diesbezüglichen Theorien nur so weit beschäftigen, als es der Zusammenhang und die Begründung der klinischen Anwendung erfordert.

Wie DENYS und später NEUFELD gezeigt haben, daß die Tropine durchaus spezifische Immunkörper sind und daher nur auf solche Bakterien wirken, die als ihre Antigene zu betrachten sind, so haben

*) Ausführliche Darstellung der Versuche Bd. 2, Kap. III, NEUFELD, Bakteriotropine und Opsonine, S. 21ff.

Bulloch & Western die Spezifizität der Opsonine im Blutserum nachgewiesen. Sie konnten aus ihren verschiedenen Absorptionsversuchen folgende Schlußfolgerungen ziehen:

„Werden Staphylokokken mit normalem Menschenserum in Kontakt gebracht und danach durch Zentrifugieren wieder entfernt, so verliert das Serum seine opsonische Kraft für die Staphylokokken, während die opsonische Kraft für den Bac. pyocyaneus erhalten bleibt.

Bei Kontakt normalen Menschenserums mit Tuberkelbacillen bleibt die opsonische Kraft des Serums für die Staphylokokken so gut wie intakt, während sie für den Tuberkelbacillus vollständig verloren geht.

Das gleiche ist der Fall bei Kontakt normalen Menschenserums mit Staphylokokken: die opsonische Kraft des Serums bleibt für Tuberkelbacillen intakt, während sie für den Staphylococcus verloren geht.

Durch Impfung eines menschlichen Individuums mit Tuberkulin wird die quantitative Vermehrung des Tuberkelopsonins erzielt, während die Menge der Staphylokokkenopsonine unverändert bleibt.

Durch Impfung eines Menschen mit Staphylokokkenvaccin entsteht quantitative Vermehrung des Staphylokokkenopsonins; das Tuberkelopsonin dagegen bleibt unverändert."

Was hier für Tuberkelbacillen, Staphylokokken und Bac. pyocyaneus nachgewiesen ist, gilt wohl für alle Bakterien.

Wright nimmt allein den Diphtherie- und den zur Pseudodiphtheriegruppe gehörigen Xerosebacillus aus, doch behauptet Sauerbeck dagegen, für verschiedene Diphtheriestämme ohne Ausnahme typisches „Opsonin" gefunden zu haben.

Es werden sich daher durch immunisatorische Behandlung auch gegen alle übrigen Bakterienarten Immunopsonine und Tropine bilden lassen.

Die Bildung gerade dieser Antikörper steht aber nach Wright in engster Beziehung zu den Heilungsvorgängen im infizierten Körper. Er sieht diese phagocytosebefördernden Serumstoffe als ausschlaggebenden Faktor für die natürliche Immunität und die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegenüber der Infektion an, wie denn auch wirklich eine weitgehende Uebereinstimmung zwischen dieser und dem Grad der Phagocytose im menschlichen Organismus besteht.

Auf diese Anschauungen und Tatsachen baut Wright seine spezifische Bakteriotherapie der Infektionskrrankheiten auf.

Weil nun aber nach seiner Ansicht die quantitativen Verhältnisse der bakteriotropen Substanzen im Organismus parallel gehen mit dem Grade der Phagocytose der durch sie beeinflußten Bakterien, so ersann er eine Methode, welche es ihm ermöglichte, die Größe der Phagocytose, d. h. „die opsonische Kraft des Blutes" zu bestimmen. So schuf er mittels einer ingeniösen Technik den „opsonischen Index", indem er die Parallelität der Phagocytose in vitro und in vivo als erwiesen annahm.

Die Richtigkeit dieser Voraussetzung auch bei den Tropinen zeigen sowohl die schon oben erwähnten Experimente von Denys & Leclef, als auch die besonders beweiskräftigen Versuche Ungermanns über Tropine mit typischen und atypischen Pneumokokkenstämmen bei Mäusen (cf. Bakteriotropine und Opsonine, S. 55).

Die folgende Darstellung fußt einerseits auf der Arbeitsweise, wie wir sie in Wrights Laboratorium im St. Mary-Hospital zu London kennen gelernt haben, andererseits entspricht sie Wrights neuesten Angaben in seinem Buche: „Technique of the teat and capillary glass-tube", London 1912*).

Die Abbildungen im Text wurden mit Erlaubnis des Autors eben diesem Buche entnommen; mein verbindlichster Dank sei ihm auch an dieser Stelle ausgesprochen.

Der opsonische Index.

Der „opsonische Index" drückt das Verhältnis der phagocytären oder opsonischen Kraft des kranken Blutes zur phagocytären oder opsonischen Kraft des normalen Kontrollblutes aus.

Jedes dieser beiden Verhältnisse wird durch die „phagocytic count" (Freßzahl) bestimmt. Die Freßzahl bedeutet die Durchschnittszahl von Bakterien, welche von den Leukocyten unter dem Einfluß eines opsonischen Serums aufgenommen werden.

Sie wird gefunden, indem man die Menge der in 100 Leukocyten enthaltenen Bakterien zählt und die gefundene Anzahl durch 100 dividiert. — Finden sich z. B. bei dem zu untersuchenden Serum in 100 Leukocyten 150 Bakterien, im Normalserum jedoch in der gleichen Anzahl Leukocyten 300 Bakterien, so ist die „phagocytic count" für das Krankenserum 1,5; für das Normalserum 3,0; der opsonische Index beträgt also 1,5:3,0 = 0,5.

Um diese Bestimmungen machen zu können, gebrauchen wir:

1. das zu untersuchende Patientenserum,
2. eine Bakteriensuspension,
3. Leukocyten,
4. das Kontroll- oder Normalserum.

Zu 4. sei bemerkt, daß wir gewöhnlich zu den Untersuchungen zwei Kontrollsera gebrauchen, falls es sich aber um Coliinfektionen handelt, drei bis vier nehmen. Es geschieht dies deshalb, weil der Coli-Opsoningehalt normaler Sera größeren Schwankungen unterworfen ist, da ja alle Organismen die Colibacillen als Saprophyten beherbergen.

Gewinnung des Serums.

Das Serum wird aus dem Blute des Fingers in folgender Weise gewonnen: es wird um den Daumen ein Gummischlauch oder eine Binde ziemlich fest angelegt, so daß nur die Endphalanx frei bleibt. Man sticht nun unterhalb des Nagels auf der medianen Seite ein (cf. Abb. 1), indem dazu am besten das ausgezogene Ende einer Kapsel (Abb. 2), die zur Aufnahme des Blutes dient, benutzt wird. Man fertigt dieselbe aus Glasröhrchen an, deren Durchmesser 0,5 cm, deren Wandung nicht mehr als 0,6 mm betragen soll. Die Kapazität der fertigen Kapsel ist etwa $^1/_2$ ccm.

Man bricht nun beide Enden derselben ab und bringt den offenen gebogenen Schenkel an den Blutstropfen. — Das Röhrchen wird sich nun infolge der kapillaren Attraktion und Saugwirkung

*) Dieses Buch erscheint demnächst in deutscher Uebersetzung im Verlage von Gustav Fischer, Jena.

sofort zu füllen beginnen. Ist dies bis zur Hälfte geschehen, so genügt es. Man schmilzt das Röhrchen über der Sparflamme des Bunsenbrenners zu, indem man den Teil der Kapsel, welcher das Blut enthält, zwischen die Finger nimmt. Dies geschieht in genügender Entfernung von der Flamme, um das Blut durch dieselbe nicht schädigen zu lassen. Da man hierbei die Luft in dem leeren Teil des

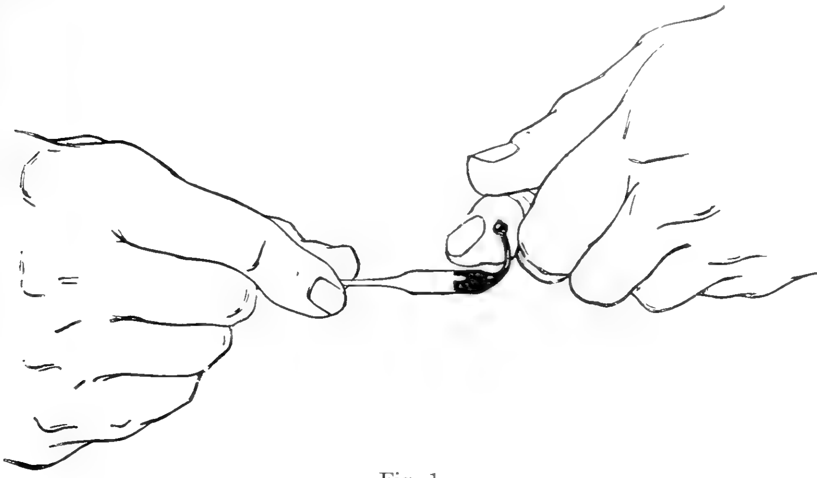


Fig. 1.

Röhrchens erwärmt hat, so wird sich, wenn die ausgedehnte Luft sich wieder zusammenzieht, die Blutsäule aus dem gebogenen Schenkel in das Innere des Röhrchens zurückziehen. Die so frei gewordene Biegung verschließt man, falls man das Serum nicht gleich untersuchen will, am besten mit Wachs oder Siegellack. Ein Zuschmelzen

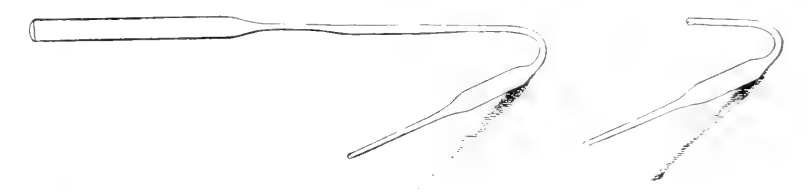


Fig. 2.

des Röhrchens auch auf dieser Seite ist wegen der dabei nicht zu vermeidenden Schädigung des Blutse zu unterlassen, da hier das Ende der Kapsel in zu großer Nähe desselben liegt.

Der Bildung des Serums in der Kapsel muß man genügende Zeit lassen. Dieselbe kann beschleunigt werden, wenn man das Röhrchen auf etwa 10 Minuten in den Brutschrank bei 37° bringt. Um jede Beimischung von Blutkörperchen, welche den opsonischen Index beeinflussen, auszuschließen, ist es am besten, die Kapseln nach völliger Gerinnung des Blutes in die Zentrifuge zu bringen. Man erlangt so die größte Menge reinen Serums. Um Verwechslungen zu vermeiden, versieht man die einzelnen Kapseln mit Nummern oder Etiketts. Ein Serum, das Spuren von Hämolyse zeigt, ist besser von dem Versuche

auszuschließen. — Auf gleiche Weise wird das Kontrollblut von zwei oder mehr Individuen entnommen, von denen man genau weiß, daß sie sich den zu untersuchenden Bakterien gegenüber normal verhalten. Die Opsonine in dem Serum bleiben nach den Angaben Wrights zwei und mehr Tage erhalten, falls die Kapseln im Dunkeln aufbewahrt werden.

Herstellung der Bakterienemulsion.

Die zu den Emulsionen verwandten Bakterienkulturen sollen, sofern es sich um Gonokokken und coliforme Bakterien handelt, nicht älter als 12 Stunden sein. Alle übrigen sollen 24 Stunden, die Tuberkelbacillen 10—14 Tage alt sein. Die Emulsionen für die Versuche müssen homogen, d. h. die einzelnen Bakterien durchaus voneinander getrennt sein.

Bei leicht trennbaren Bakterien, z. B. den coliformen, geht man in folgender Weise vor: Man bringt physiologische Kochsalzlösung auf die schräge Fläche der Agarkultur und löst die Bakterien mit der Platinöse vorsichtig von derselben ab. Hierauf wird das Röhrchen einige Minuten aufrecht hingestellt, damit die gröberen Bakterienpartikel zu Boden sinken. Die darüberstehende Bakteriensuspension wird mit einer Pipette bis in den weiten Hals derselben aufgesaugt, der an seiner Basis abgeschmolzen wird, um das so entstandene Röhrchen, wenn nötig, in die Zentrifuge bringen zu können. Die nach dem Zentrifugieren über dem Sediment stehende Flüssigkeit gibt eine gebrauchsfertige Emulsion. Ob ihre Dichtigkeit zweckentsprechend ist, stellt man durch den sogenannten „trial trip“, den Vorversuch, fest, auf dessen Bedeutung wir später zurückkommen.

Bei Staphylokokken zerreibt man eine große Oese der Kultur in einem Uhrgläschen mit der angefeuchteten Kuppel eines Reagenzglases unter tropfenweisem Zusetzen von Kochsalzlösung. Die vorhandenen gröberen Partikelchen werden ebenfalls durch Zentrifugieren entfernt.

Von Tuberkelbacillen nimmt man eine 7—10 Tage alte Glyzerinbouillonkultur, und sterilisiert sie durch kurze Erhitzung im strömenden Dampf; dann wird dieselbe auf einen Papierfilter gebracht und mit steriler Kochsalzlösung gewaschen. Der Filter wird darauf mit den auf ihm befindlichen Bacillen in den Brutschrank zum Trocknen gebracht. Nachdem dies geschehen, werden die Bakterien in einem Glasfläschchen aufbewahrt, in welchem sie sich dauernd brauchbar erhalten. Um von ihnen eine Emulsion zu bekommen, bringt man 10 mg in einen Mörser und zerreibt sie unter tropfenweisem Zusatz einer 1-proz. Kochsalzlösung, bis die Bakterien eine dicke, klebrige Paste bilden. Man reibt 3—5 Minuten unter Hinzusetzen von im ganzen 20 Tropfen Kochsalzlösung weiter, bis in dem Mörser eine dicke Emulsion entstanden ist.

Diese wird mittels einer Pipette in ein Zentrifugierröhrchen gegebracht, Mörser und Pistill mit Kochsalzlösung abgewaschen und die ursprüngliche dicke Emulsion bis zu einem Volumen von 1 ccm damit verdünnt. Dann zentrifugiert man $1^1/_2$ Minuten, um die Bakterienklumpen zu entfernen. Die dann überstehende Flüssigkeit wird mittels Pipette in ein Zentrifugierröhrchen gebracht und wiederum zentrifugiert, um so eine gebrauchsfertige Bakterienemulsion zu erhalten. Die hierzu nötige Zentrifugierzeit schwankt zwischen 3—20

Minuten. Nach beendetem Zentrifugieren beträgt die Menge der überstehenden Suspension ungefähr 0,5 ccm. Sie wird abpipettiert, in ein kleines Röhrchen gebracht und, falls es nötig ist, beim Gebrauch verdünnt. Darüber entscheidet wieder der Vorversuch.

Besonders gefährliche Infektionskeime, wie Pest-, Maltafieber und Rotzbakterien tötet man erst mit einer starken Formalinlösung ab, bei Rotz muß sie 40-proz. sein.

Die in der Formalinlösung suspendierten Bakterien werden in ein Zentrifugierröhrchen gebracht, zentrifugiert und das überstehende Formalin entfernt. Dann werden die Bakterien nochmals in Kochsalzlösung gewaschen, wieder abpipettiert und schließlich aus ihnen mit Kochsalzlösung eine Emulsion angefertigt.

Alle Bakterienemulsionen bleiben, falls man sie im Eisschrank aufbewahrt, 24 Stunden brauchbar.

Herstellung der Leukocytenemulsion.

Wir verwenden ausschließlich menschliche Leukocyten, welche der Untersuchende aus seinem eigenen, auf die oben beschriebene Art entnommenen Fingerblut erhält. Man füllt kleine Glasröhrchen, wie sie die Abb. 3 zeigt, zu $^2/_3$ mit 1,5-proz. Natrium-Citratlösuug, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern, von dem 5—6 Tropfen hinzugefügt werden. Zur sofortigen Lösung und gleichmäßigen Verteilung kippt man das zwischen Daumen und Zeigefinger gehaltene Röhrchen mehrmals um; ein heftiges Hin- und Herschütteln darf nicht stattfinden. Dann kommt das Röhrchen in die Zentrifuge; die Zeitdauer des Zentrifugierens richtet sich nach der Blutmenge und der Umdrehungszahl der Zentrifuge. Es darf keinesfalls zu lange zentrifugiert werden, schon 20 Sekunden Differenz können eine die Leukocyten schädigende Zusammenklumpung derselben hervorrufen. Man zentrifugiert so lange, bis die Flüssigkeitssäule fast völlig klar ist, pipettiert vorsichtig unter sorgfältiger Schonung der in Form eines grauen Schleiers auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen liegenden Leukocyten ab. Nun fügt man eine der früheren Flüssigkeit entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung hinzu und kippt abermals zur gleichmäßigen Verteilung des ausgewaschenen Blutes das Röhrchen mehrere Male vorsichtig um. Das Zusammenklumpen der Blutkörperchen durch zu langes Zentrifugieren läßt sich vermeiden, indem man darauf achtet, daß die Blutmenge am Boden des Röhrchens nach dem Zentrifugieren etwa dem Volumen der vorher zugefügten entspricht.

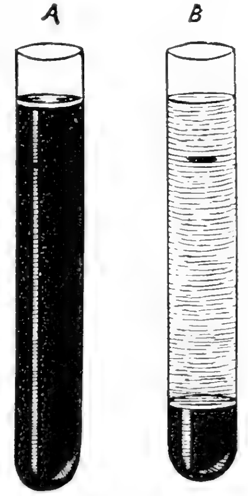


Fig. 3.

Das kann man richtig abschätzen, falls man sich parallel der Oberfläche der Citratlösung eine Marke an der Wand des Röhrchens anbringt (vgl. Abb. 3).

Ist nun die über den Blutkörperchen stehende Kochsalzlösung nach der zweiten Waschung sorgfältig mittels einer Pipette mit Gummikäppchen entfernt, so ist das so erhaltene Blutkörperchen-

gemisch gebrauchsfertig, nachdem man das Röhrchen mehrere Male schnell zwischen den Handflächen hin und her gerollt hat. Durch diese Prozedur wird eine gleichmäßige Mischung der roten und weißen Blutkörperchen erreicht. Eine brauchbare Leukocytenemulsion soll nach WRIGHT folgenden Anforderungen entsprechen:

1. „In dem fertig zentrifugierten Röhrchen soll das Verhältnis der überstehenden Flüssigkeit zu den Blutkörperchen annähernd 40:60 Proz. betragen."

2. „Ein Präparat der Emulsion soll unter dem Mikroskop die Leukocyten als isolierte, unter den roten Blutkörperchen gleichmäßig verteilte Elemente zeigen."

3. „Ein Gemisch gleicher Volumina der Emulsion mit einem fremden normalen Serum darf bei 37^0 durchaus keine Spuren von Agglutination aufweisen."

Das letztere muß sein, weil bei vorhandener Agglutination die Indexbestimmung ungenaue Resultate gibt. — Dieses Blutkörperchengemisch hält sich bei Zimmertemperatur vom Morgen bis zum Abend unverändert, nach 24 Stunden jedoch ist es, auch wenn es im Eisschrank aufbewahrt wird, nicht mehr brauchbar.

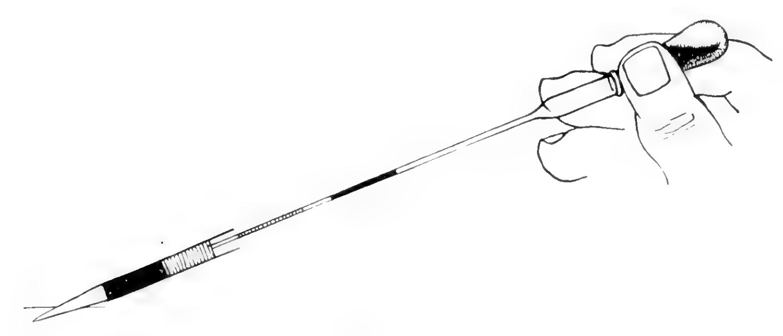


Fig. 4.

Nachdem wir uns so die verschiedenen Substanzen, welche zur Herstellung der Präparate zur Bestimmung des opsonischen Index dienen, sorgsam vorbereitet haben, benutzen wir zu ihrer Mischung Pipetten, welche wir uns in folgender Weise herstellen: Wir nehmen Glasröhrchen, welche einen äußeren Durchmesser von 5—7 mm, einen inneren von 3—5 mm haben, und zerschneiden sie in 9 cm lange Teile (cf. Abb. 4). Wir erhitzen nun ihre Mitte über der Bunsenflamme in einer Ausdehnung von 2 cm Länge, bis sie rotglühend und weich wird und ziehen dann außerhalb der Flamme das Röhrchen langsam bis zu einer Länge von etwa 35 cm auseinander. Ueber der Flamme teilen wir es in zwei gleiche Hälften und erhalten so zwei sich völlig entsprechende Mischpipetten, welche zum Gebrauch stets mit genau passenden Gummikäppchen versehen werden (vgl. Abb. 5).

Wir markieren nun am ausgezogenen, rechtwinklig abgeschnittenen Ende der Pipette eine Stelle, welche 2—2,5 cm vom Ende entfernt ist. Zur Herstellung der Präparate saugen wir nun mit der Pipette zuerst aus dem Röhrchen mit der Leukocytenemulsion, nachdem wir dasselbe zwischen den Handflächen hin und hergerollt haben, eine Flüssigkeitsmenge, welche bis zu der Marke reicht, auf. Dann lassen wir diese

in der Pipette um 1,5—2 mm steigern und erhalten so eine Luftblase, welche die erste von der folgenden Flüssigkeitssäule trennt. Diese besteht aus der Bakterienemulsion, welche wiederum bis zur Marke aufgesaugt wird. Darauf wieder ein Steigenlassen der Flüssigkeit, eine Luftblase, und zuletzt folgt die gleiche Serummenge (cf. Abb. 4).

Die Reihenfolge der Flüssigkeiten wird so gewählt, weil Leukocytenemulsion und Bakterien keinesfalls durch das Serum irgendwie verunreinigt werden dürfen. Ebenso reinigt man das Ende der Pipette jedesmal, bevor man es von einer in die andere Flüssigkeit taucht.

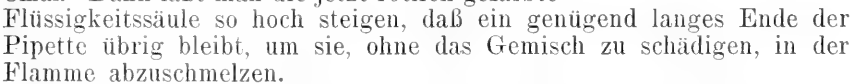


Fig. 5.

Jetzt wird eine sorgfältige Mischung der drei verschiedenen Substanzen vorgenommen: Man drückt die ganze Menge in ein Glasschälchen aus, saugt sie dann wieder auf und wiederholt dieses Verfahren wenigstens 6 bis 8mal. Dann läßt man die jetzt rötlich gefärbte Flüssigkeitssäule so hoch steigen, daß ein genügend langes Ende der Pipette übrig bleibt, um sie, ohne das Gemisch zu schädigen, in der Flamme abzuschmelzen.

Darauf kommt die Pipette, nachdem man das Gummihütchen abgenommen hat, in den Brutschrank bei 37°. Die Dauer des Verweilens im Brutschrank soll im allgemeinen 15 Minuten, niemals aber unter 10 Minuten betragen. Eine Ausnahme machen Gonokokken und coliforme Bakterien, da sie im Leukocyten schnell verdaut werden können. Die Versuchsdauer wird durch die Dichtigkeit der Bakteriensuspension reguliert und am besten durch den Vorversuch ausprobiert. Nach der durch ihn festgestellten Zeit nimmt man die Pipette aus dem Brutschrank, bringt ein *perforiertes* — das Loch macht man an der auf dem Bilde sichtbaren Stelle — Gummikäppchen (cf. Abb. 5) auf dieselbe, um den in der Pipette vorhandenen Luftdruck nicht zu verändern und schneidet das zugeschmolzene Ende derselben ab.

Hierauf wird die Flüssigkeit auf die oben angegebene Weise wieder sorgfältig gemischt und ein *kleiner* Tropfen derselben auf einen Objektträger nahe der linken Kante gebracht. Man wählt dazu die *konvexe Seite* desselben, weil sich auf ihr der Blutstropfen leichter ausbreiten läßt, und weil seine konkave Seite fest auf dem Objekttisch des Mikroskops aufliegt. Diese Eigenschaft des Objektträgers wird festgestellt, indem man ihn auf eine ebene Glasplatte legt und in eine drehende Bewegung versetzt, ihn „tanzen“ läßt.

Liegt er auf der konvexen Seite, so dreht er sich natürlich mehrere Male um sich selbst, liegt er auf der konkaven, so tut er dies nicht. Um nun den Objektträger völlig zu entfetten und gebrauchsfertig zu machen, wird seine konvexe Seite mit allerfeinstem Schmiergelpapier nach der Längsrichtung hin rauh gemacht und darauf sorgfältig gereinigt.

Zum Ausbreiten des Blutstropfens wird der sogenannte *spreader* verwandt. Er wird auf folgende Art erhalten: Man nimmt einen möglichst dünnen, geschliffenen Objektträger, macht mit dem Glasmesser etwa in der Mitte an den Längsseiten sich gegenüberliegende Einkerbungen und bricht ihn unter Druck und Zug, indem man beide Daumen an der Verbindungslinie der Kerben

aneinander stellt, in zwei Stücke. Das eine wird dann gewöhnlich eine konvexe, das andere dementsprechend eine konkave Bruchfläche haben. Nur das letztere ist brauchbar, falls die Konkavität sehr schwach und gerade noch wahrnehmbar, die Bruchfläche glatt und scharf ist (cf. Abb. 6). Den brauchbaren spreader bringt man, nachdem man noch beide Ecken der Bruchfläche abgebrochen hat, um den Ausstrich weniger breit als den Objektträger zu erhalten, als den linken Rand des Blutstropfens. Dann wird er wenig hin und her bewegt, damit sich das Blut an seiner Kante ausbreitet, und ohne Druck und leicht in einen spitzen, nach der Ausstrichseite offenen Winkel von etwa 45° bis zum anderen Ende des Objektträgers geführt (vgl. Abb. 7).

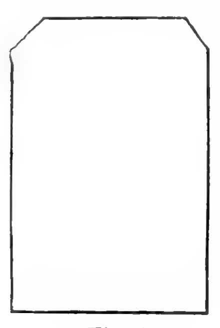


Fig. 6.

Die Konkavität des spreaders schützt zunächst die Blutkörperchen gegen direkten Druck, ferner bleiben die kleineren roten, welche unter ihr durchschlüpfen können, zurück. Die größeren weißen werden fast sämtlich, da erst zuletzt die Dicke der Blutschicht so abgenommen hat, daß auch sie durchschlüpfen können, an das Ende des richtig angefertigten Ausstriches (Abb. 8 auf Taf. II) gebracht, wo sie dann in großer Anzahl zusammenliegen und sich so leicht zählen lassen (cf. farbige Tafel I, Präparat No. 1).

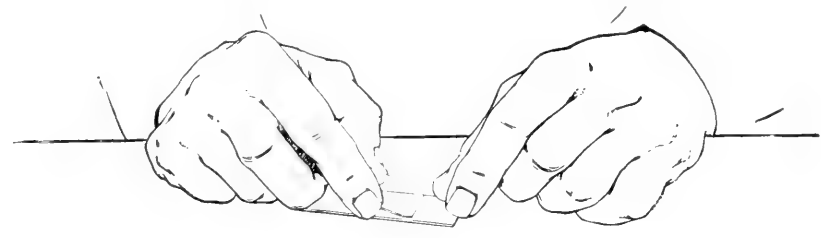


Fig. 7.

Das Präparat wird, falls es Tuberkelbacillen oder leicht zerstörbare Bakterien enthält, wenige Sekunden über Formalin gehärtet. Präparate mit nicht-säurefesten Bakterien werden, lufttrocken, $^1/_2$ bis 1 Minute in gesättigter Sublimatlösung fixiert, dann unter fließendem Wasser abgewaschen. Gefärbt werden sie mit unverdünntem Karbolthionin $^1/_2$ Minute, mit verdünntem 2—3 Minuten. Wir ersetzen das Karbolthionin durch die Löfflersche Methylenblaulösung.

Die Tuberkelbacillenpräparate färbt man 10 Minuten mit kochendem Karbolfuchsin, wäscht sie unter fließendem Wasser ab und entfärbt ungefähr 20 Sekunden mit 2,5-proz. Acidum-sulfuric.-Lösung, darauf abermalige Abwaschung; um nunmehr ein besseres Hervortreten der Leukocyten zu erzielen, wird das Hämoglobin der roten Blutkörperchen mit 4-proz. Essigsäure entfernt; nach abermaliger Waschung wird die Kontrastfärbung mit alkalischer Methylenblaulösung hergestellt. Die fertigen Präparate werden sorgfältig mit Fließpapier abgetrocknet und darauf, um alle Spuren von Wasser zu entfernen, in den Brutschrank gebracht. Feuchtigkeitsspuren würden das Präparat beschädigen.

Wir weisen nochmals ausdrücklich darauf hin, daß zwecks Richtigkeit der Resultate alle Ausstriche in gleicher Weise gemacht, genau dieselbe Zeit im Brutschrank gewesen und mit den gleichen Reagenzien behandelt sein müssen.

Man fertigt von jedem Serum zwei Präparate an, um, falls das eine irgendwie nicht gelingt, das andere in Reserve zu haben.

Das erste derartig mit Normalserum hergestellte Präparat bildet den sogenannten „trial trip", den Vorversuch. Derselbe muß stets gemacht werden, um sich zu überzeugen, ob die drei zu dem Versuch nötigen Bestandtteile völlig den Anforderungen entsprechen. Vor allen Dingen sollen wir uns durch den Versuch ein Urteil darüber bilden, ob die Dichtigkeit der Bakterienemulsion richtig ist. In einem guten Präparat soll bei den Tuberkelbacillen die „phagocytic count" 1,2—2 betragen, d. h. in 100 Leukocyten sollen bei normalem Serum 120—200 Bacillen gefressen sein (cf. farbige Tafel, Präparat No. 2).

Ferner soll man innerhalb des Präparates keine Bakterien- oder Leukocytenklumpen finden. — Bei den anderen Bakterien soll die Freßzahl 2—5 betragen (cf. farbige Tafel, Präparat No. 3).

Das Zählen der in die Phagocyten aufgenommenen Bakterien muß sehr sorgfältig und mit absoluter Ehrlichkeit vorgenommen werden; natürlich erfordert es sehr große Uebung; am besten ist es, wenn man gar nicht weiß, welche Präparate man vor sich hat, ob die des Patienten oder die Kontrollpräparate.

Im allgemeinen werden 5 Gruppen von je 20 Leukocyten, und zwar ausschließlich polynukleäre gezählt. Die so erlangten Bakterienzahlen dürfen nur etwa innerhalb 10 Proz. voneinander differieren. Ist der Unterschied ein größerer, so müssen zum Ausgleich wenigstens 150—200 Leukocyten gezählt werden. Natürlich werden alle berücksichtigt, gleichviel ob sie gefressen haben oder nicht. Vereinzelte mit Bakterien vollgepfropfte Phagocyten werden unberücksichtigt gelassen.

Man muß sich stets vor Augen halten, daß der opsonische Index eine relative Zahl ist, d. h. daß eine absolut gleichmäßige Zählung bei Kontroll- und Patientenserumpräparaten eine conditio sine qua non ist. Findet man in den Präparaten zahlreiche vollgepfropfte Leukocyten, so genügen sie nicht (vgl. farbige Tafel, Fig. 4).

Der opsonische Index wird nun mit den so gefundenen Zahlen folgendermaßen bestimmt: Nehmen wir an, wir hätten in dem einen Kontrollpräparat in 100 Leukocyten 296 Staphylokokken, in dem zweiten 304 gefunden, so wäre die Durchschnittszahl 300, die Freßzahl im Normalserum also 3. Ferner, wir hätten im Präparat vom Patientenserum in 100 Leukocyten 150 Staphylokokken gefunden, die Freßzahl beträgt also hier 1,5. Der opsonische Index ist infolgedessen $1{,}5 : 3 = 0{,}5$, d. h. er ist halb so groß als die Norm.

Von vielen Autoren ist auf die Unzuverlässigkeit dieser Indexbestimmung hingewiesen worden; ihre Begründung ist im Kapitel „Bakteriotropine und Opsonine" nachzulesen.

Unsere persönlichen Erfahrungen, die sich über viele tausend Indexbestimmungen erstrecken, stimmen nicht damit überein.

Genau nach den Vorschriften Wrights angefertigte Präparate haben uns immer durchaus genaue Resultate ergeben.

In diesem Zusammenhang weise ich hier nur auf zwei Arbeiten, hin, die eine von W. Busse, welche sich mit „der Fehlergröße und

den Fehlerquellen im Opsoninversuch“ beschäftigt. Dieselbe ist bei der Diskussion über diese Frage unseres Erachtens viel zu wenig gewürdigt worden. Der Autor kommt bei Erwägung und kritischer Sichtung aller möglichen Variationen zu einem Versuchsfehler, der nur ausnahmsweise bis zu 20 Proz. betrug, also klinisch durchaus zu verwerten war.

Die andere Arbeit ist die von Neisser & Guerrini. Auch sie kommt zu dem Resultat: „Die Wrightsche Methode der Bakterienzählung ist bei einiger Uebung sehr verläßlich.“

Ich möchte einige Zahlen, die ich in meinen Präparaten gefunden habe, anführen. Zwei aufeinanderfolgende entsprechen jedesmal dem Ergebnis der Zählung von ein und demselben oder zwei aufeinander eingearbeiteten Zählern bei zwei Präparaten von demselben Serum. Die Zahlen gelten für Normalserum mit Tuberkelbacillen: 192—191, 153—154, 207—213, 191—199, 194—195, 167—171.

Die folgenden Angaben gelten für Staphylokokkenpräparate. In demselben Präparate enthielten die ersten 100 Leukocyten 210 Staphylokokken, das zweite Hundert 212. In dem Parallelpräparate das erste Hundert 202, das zweite 203 Staphylokokken. Diese vortrefflichen Resultate werden natürlich nur bei absoluter Genauigkeit und völliger Beherrschung der Technik der Anfertigung der Präparate erreicht.

Der opsonische Index in der Diagnostik und Therapie.

Mittelst dieser eben geschilderten Technik wurde von Wright und seinen Mitarbeitern die Bestimmung des Opsoningehaltes des Blutes sowohl bei gesunden wie erkrankten Menschen ausgeführt.

Bulloch fand bei 66 verschiedenen Normalseris im Durchschnitt einen opsonischen Index von 0,96. Kein opsonischer Index war unter 0,8, keiner über 1,2.

Die von mir gefundenen entsprechenden Werte betrugen mit wenigen Ausnahmen 0,9—1,1.

Im Gegensatz hierzu wurde bei an Staphylokokkeninfektion oder Tuberkulose Erkrankten der Index fast stets niedriger als die Norm gefunden; bei den ersteren betrugen die Werte 0,2—0,8, bei Tuberkulose 0,4—0,9.

Wright & Reid konnten ferner feststellen, daß, falls mehrere Messungen des Opsoningehaltes des Blutes gegenüber den Tuberkelbacillen immer einen subnormalen Index ergaben, ein Fall von lokalisierter Tuberkulose vorlag. Ebenso erwies ein stets subnormaler Index gegenüber Staphylokokken eine lokalisierte Staphylokokken-Infektion.

Fand man bei einer Reihe von Untersuchungen mit Tuberkelbacillen den Index bei demselben Individuum schwankend, also bald subnormal, bald normal, bald über die Norm, so konnte man mit Sicherheit das Vorhandensein einer allgemeinen Tuberkulose annehmen.

War der Index gegenüber Tuberkelbacillen stets normal, so konnte man ebenso sicher sagen, daß eine tuberkulöse Erkrankung irgendwelcher Art auszuschließen ist.

So besitzt die Bestimmung des Index eine diagnostische Bedeutung nur im spezifischen Sinne. Der stets normale Index beweist ein Freisein des Organismus von einer Infektion. Der sub-

normale Index wird zum charakteristischen Zeichen dafür, daß die Schutzstoffe im Serum aufgebraucht und nicht mehr in normaler Menge vorhanden sind.

Der schwankende Index zeigt an, daß von einem Krankheitsherde aus zeitweiser oder dauernder Uebertritt von Bakterien oder deren Giften stattfindet — ein Verhalten, das Wright „Auto-Inokulation" nennt. Durch sie wird im Organismus ein Reaktionsprozeß angeregt, dessen wechselnde Ergebnisse durch die Schwankungen des Index angezeigt werden.

Diese „Auto-Inokulation" soll man auch künstlich durch Massage oder kräftige Körperbewegung oder durch Biersche Stauung hervorrufen und so zur Diagnosestellung verwerten können.

Können wir uns z. B. über die tuberkulöse oder die gonorrhoische Natur einer Arthritis nicht klar werden, so wird zunächst der Index der Patienten gegen Tuberkelbacillen und Gonokokken bestimmt. Falls er keine Entscheidung bringt, legt man die Biersche Binde auf ca. 1 Stunde an, um so durch eine am Sitz der Bakterieninfektion geschaffene Hyperämie eine Auto-Inokulation des Organismus hervorzubringen. Das gelingt und die Diagnose wird dann durch die charakteristische Schwankung zwischen dem ersten und zweiten Index bestimmt. Blieb der tuberkulo-opsonische Index konstant, während der gono-opsonische schwankte, so handelt es sich um eine Arthritis gonorrhoica.

Auch der im Verhältnis zu dem des Serums niedrige Index der Gewebsflüssigkeit des Krankheitsherdes läßt sich zur Diagnose verwerten. Seine Herabsetzung erfolgt hier, weil die Opsonine durch die im Uebermaß vorhandenen Bakterien gebunden sind und sich nicht so schnell wieder ergänzen können.

Hat z. B. bei einer Peritonitis mit Exsudat die Punktionsflüssigkeit einen erheblich niedrigeren Index gegen Tuberkelbacillen als das Serum des betreffenden Patienten, so ist die Diagnose auf Peritonitis tuberculosa zu stellen.

Schließlich sei noch auf die Nutzbarmachung der thermolabilen Eigenschaft der Opsonine zur Diagnose hingewiesen.

Ein Serum, daß trotz seiner Erhitzung auf 60° während 10 Minuten gegenüber bestimmten Bakterien eine deutlich phagocytosebefördernde Wirkung hat, muß die spezifischen Immunkörper dieser Bakterien enthalten, sei es, daß diese durch einen Infektionsprozeß oder durch spezifische Behandlung geschaffen wurden.

Wie im vorhergehenden die diagnostische Bedeutung des opsonischen Index gewürdigt wurde, so kommt ihm auch eine prognostische zu. Wir können uns dadurch, daß wir an den Patienten zu verschiedenen Zeiten die Indexbestimmung vornehmen, ein Urteil über die Schwere der Infektion und ihren Verlauf bilden. Sinken des Index — Sinken der Widerstandskraft des Organismus, Steigen des Index — Erhöhung derselben. Ist der Index schließlich stets von normaler Höhe, so können wir annehmen, daß die Krankheit beendigt, die Heilung eingetreten ist.

Die wichtigste Bedeutung hat jedoch der opsonische Index, wenn er zur Kontrolle der bakteriotherapeutischen Behandlung angewandt wird, welche ja, wie oben gezeigt (cf. Bulloch & Western) stets mit einer Vermehrung der Opsonine einhergeht. Hier hat er zur

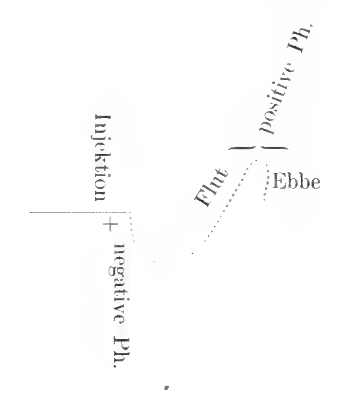
Bestimmung und Erläuterung des Begriffs der „negativen Phase" geführt.

Man weiß seit langem, daß der Organismus bei der aktiven Immunisierung auf die Einführung eines Antigens um so heftiger reagiert, je größer die Dosis war. Die Reaktion zeigt sich lokal an der Injektionsstelle und allgemein durch Temperaturanstieg, Störung des Allgemeinbefindens, Gewichtsabnahme etc. Im Blute kann man dabei ein Absinken des Antikörpergehaltes beobachten (Brieger & Ehrlich).

Diese vorübergehende Periode verminderter Resistenz des Organismus nennt Wright die „negative Phase". Sie erklärt sich dadurch, daß die eingeführten Antigene nicht nur die im Blute frei umherkreisenden, sondern auch die im Zellprotoplasma befindlichen Ambozeptoren besetzen. So wird der Organismus durch die Neuzufuhr von Antigen eines Teiles seiner Abwehrstoffe beraubt, bis sie durch die Wirkung eben dieser Antigenzufuhr kompensatorisch im Uebermaße neugebildet und in die Blutbahn abgestoßen werden.

Diese letztere auf die „negative Phase" folgende Periode nennt Wright die „positive Phase". Sie ist konform mit der in ihr eintretenden Steigerung der Schutzstoffe im Serum durch einen erhöhten opsonischen Index charakterisiert, während es die „negative Phase" entsprechend der Verminderung ebendieser Stoffe durch einen niedrigeren opsonischen Index ist.

Die positive Phase setzt sich nach Wright zusammen aus Flut und Ebbe, wobei er unter Flut das Ansteigen der opsonischen Kurve, unter Ebbe ihr Sinken zur Norm in die Gleichgewichtslage ausdrückt.



Der opsonische Index gewährt also die Möglichkeit, die Dauer der negativen Phase genau zu bestimmen, was für eine erfolgreiche aktive Immunisierung von großer Bedeutung ist. Nimmt man nämlich während der negativen Phase eine neue Inokulation des Vaccins vor, so wird durch dieselbe keine Vermehrung der schutzbildenden Antikörper angeregt, sondern diese werden im Gegenteil noch mehr herabgedrückt, was sich wiederum durch die Bestimmung des opsonischen Index beweisen läßt. So ist die jetzt allgemein gültige Einschiebung von Intervallen zwischen die einzelnen Injektionen bei der aktiven Immunisierung oder Immunotherapie wohl hauptsächlich eine Frucht der Wrightschen Studien über die „negative Phase".

Es soll jedoch nicht versäumt werden, darauf hinzuweisen, daß man auch früher auf empirischem Wege zu den gleichen Ergebnissen gekommen war; man wartete das Abklingen der Reaktion ab, bevor man zu einer neuen Injektion schritt. Der Kern einer einwandsfreien Vaccinetherapie ist also, die richtige Dosis zur richtigen Zeit zu injizieren, ein Ziel, welches in vollkommener Weise nur mit Hilfe der Indexbestimmung zu erreichen ist.

Hierbei kommt es uns zu statten, daß die *Vaccins gezählte, genau dosierbare Bakteriensuspensionen* sind. Die immunisatorische Wirkung verschieden großer Mengen Vaccins im mensch-

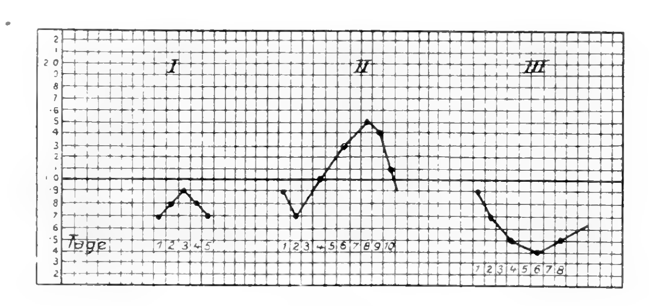


Fig. 9.

lichen Organismus können wir an der Hand nebenstehender Kurven erkennen, welche einem Abdruck der Arbeit von MATTHEWS aus dem „Lancet", September 1908 entnommen sind.

Kurve I demonstriert das Resultat der Injektion einer ganz kleinen Dosis. Keine negative Phase, sofortige positive Phase, die aber nur von kurzer Dauer ist, da am 5. Tage die Aktion schon beendet, die Kurve zu ihrer Ausgangshöhe zurückgekehrt ist.

Kurve II zeigt die Wirkung einer mittelgroßen Dosis. Sofortige negative Phase von 24-stündiger Dauer, große positive Phase, die erst am 10. Tage beendet ist.

Kurve III entsteht bei Anwendung einer großen Vaccinedosis. Sofortiger Eintritt der negativen Phase, die sich ständig vertieft und nicht einmal mehr die Höhe des Ausgangspunktes erreichen kann.

Es ist klar, daß das Paradigma der II. *Kurve* am vorteilhaftesten für eine erfolgreiche Therapie sein wird, eine sehr lange positive bei einer ganz kurzen negativen Phase. — No. I wird nur in Frage kommen, wenn wir auch die kleinste negative Phase vermeiden müssen oder wenn wir den durch eine zu große Dosis angerichteten Schaden wieder gut machen und aus der negativen in die positive Phase kommen wollen.

No. III kommt nur zur Anwendung, wenn ein Furunkel so weit vorgeschritten, daß eine Resorption nicht mehr möglich ist. Dann ist eine große Dosis am Platz, um ein schnelles Reifwerden und Ausstoßen des Pfropfens zu erzielen.

Eine *kleine Dosis* injizieren wir daher nur in akuten Fällen mit lokalem Herde und bei generalisierter Ausbreitung der Infektion, wie z. B. bei septischen Erkrankungen, auch wenn sie chronisch verlaufen.

Mittelgroße Dosen nehmen wir bei allen Fällen chronischer lokaler Infektionen, nachdem wir kleine vorausgeschickt haben. Also kleine Dosen bei schwerer Krankheit, mittelgroße bei leichterer Erkrankung.

Wichtig wurde es für die Anwendung der aktiven Immunotherapie, daß Wright durch seine Indexbestimmung nachweisen konnte, daß Impfmengen, denen man wegen ihrer Kleinheit jede immunisatorische Wirkung absprach, solche durchaus haben.

Wright beginnt z. B. bei geeigneten Fällen Tuberkulinkuren mit $^{1}/_{50\,000}$ mg BE., und er kann auch mit dieser kleinen Dosis eine deutliche Erhöhung des opsonischen Index erreichen.

Was nun die Vaccins angeht, so benützt man zwei verschiedene Arten, die sogenannten autogenen und die Stamm-(stock)-vaccins.

Eine autogene Vaccine wird ausschließlich von dem aus dem Patienten gezüchteten Infektionserreger, eine Stammvaccine aus verschiedenen Bakterienstämmen derselben Art, welche die Infektion hervorgerufen hat, hergestellt.

Falls es gelingt, den Infektionskeim aus dem erkrankten Organismus reinzuzüchten, soll man den Patienten stets mit einer autogenen Vaccine behandeln. Denn sie bietet die meiste Garantie, die wirksamsten spezifischen Schutzstoffe gegen den Infektionserreger bilden zu können; auch erzeugen im allgemeinen die frisch aus dem Körper stammenden Bakterien ein besseres Antigen als die längere Zeit auf künstlichem Nährboden fortgezüchteten.

Gelingt es nicht, den für die Infektion verantwortlichen Keim zu erlangen, so bedient man sich der Stammvaccine.

Man kann dies bei Staphylokokkeninfektionen mit befriedigendem Erfolge tun, ebenso bei Behandlung gonorrhoischer Komplikationen. Abgesehen davon, daß es bei einer Arthritis gonorrhoica gewöhnlich unmöglich ist, den schuldigen Gonococcus zu erhalten, sind die Resultate mit einer polyvalenten Gonokokkenvaccine völlig befriedigend.

Auch Streptokokkeninfektionen müssen, wenn nicht anders möglich mit polyvalenter Vaccine behandelt werden. Natürlich sollen sie möglichst polyvalent sein; ich verweise betreffs ihrer Zusammensetzung auf die weiter unten folgende Darstellung der Vaccinebereitung.

Drängt die Behandlung, so wird man mit Injektionen einer Stammvaccine beginnen, um dann nach Fertigstellung der autogenen mit dieser fortzufahren.

Zur Bekämpfung der Coliinfektionen können jedoch nur autogene Vaccins zur Anwendung kommen, weil gerade die Colibakterienzellen im Bau ihrer Rezeptorenapparate zu große Verschiedenheiten voneinander aufweisen können. Deshalb darf nur der aus dem Körper selbst gezüchtete Bacillus zur Bereitung der Vaccine verwandt werden.

Die Vaccins werden stets subkutan injiziert; als Injektionsstelle wird der Rücken zwischen den Schulterblättern oder die Bauchhaut an der Flanke gewählt. So wird ein Antigendepot geschaffen, welches auf längere Zeit das gesunde Gewebe zur Bildung der spezifischen Schutzstoffe anregen soll.

Wir bevorzugen eine durchaus milde Immunisierungsmethode, die möglichst reaktionslos verlaufen soll; unsere damit erzielten Resultate sind durchaus gute.

Ich will an dieser Stelle kurz darauf eingehen, ob die Vaccinetherapie auch ohne fortlaufende Bestimmung des opsonischen Index ausgeübt werden darf. Meiner Ansicht nach ist es für denjenigen, welcher als Anfänger diese Therapie erfolgreich anwenden will, von großem Werte, die mühsame und zeitraubende fortlaufende Indexbestimmung während der Behandlung nicht zu scheuen, denn nur so wird er einen Einblick in die Wirkungsweise der Antigene und einen Maßstab für die immunisatorischen Vorgänge gewinnen.

Späterhin wird er dann öfters auf Grund seiner hierbei gewonnenen Erfahrungen und durch genaue Registrierung aller klinischen Symptome auf den opsonischen Index verzichten können. Einzelne Fälle wird es jedoch immer geben, bei welchen auch der geübteste Immunisator auf den opsonischen Index angewiesen ist. Ich rechne hierher vor allem Allgemeininfektionen, wie septische Erkrankungen, bei denen die Schaffung einer negativen Phase den Organismus schwer schädigen kann.

Hier kann man manchmal durch tägliche oder wenigstens häufige Inokulation besonders kleiner Dosen auffallende Besserung des Allgemeinbefindens und Temperaturabfall erreichen. Die Höhe der Dosis, die Inokulationszeit bei Behandlung dieser akuten, besonders gefährlichen Fälle immer richtig zu wählen, ist ohne den opsonischen Index unmöglich.

Hat man es dagegen mit chronisch verlaufenden, im Augenblick nicht gefahrdrohenden Krankheiten zu tun, so wird sich auch von dem praktischen Arzt die Behandlung nach einem gewissen Schema, das von Sachverständigen aufgestellt ist, erfolgreich durchführen lassen.

Ich denke hierbei vor allem an chronische Staphylokokkeninfektionen wie Furunkulose, an Tuberkulose, Arthritis gonorrhoica, Colipyelitis.

Sehr schwer ist es nun, im allgemeinen anzugeben, wie vieler Millionen Bakterien man sich bei der einzelnen Injektion während der Vaccinationstherapie bedienen soll, da die anzuwendende Menge einerseits von der Virulenz der Vaccine, andererseits von dem Befinden und der Reaktionsfähigkeit des zu behandelnden Organismus abhängig ist. Die folgenden Angaben sollen daher nur einen ungefähren Wegweiser für den abgeben, der die gefahrlosen Pfade im Gebiet der Vaccinetherapie zu wandeln beabsichtigt.

Sie gelten zunächst nur für lokalisierte chronische Infektionen bei Erwachsenen, bei Kindern müssen die Dosen herabgesetzt werden.

Die Anfangsdosis, welche bei chronischen Staphylokokkenerkrankungen im allgemeinen ohne jede Reaktion gegeben werden kann, beträgt 50 Millionen, nach 4 Tagen steigt man um 50 Millionen, injiziert nach einem abermaligen Intervall von 6 Tagen 150 und steigt nun alle 8 Tage um 50 Millionen, bis man die Maximaldosis von 500 Millionen erreicht hat. Also kleine Dosen — kleinere Intervalle; große Dosen — große Intervalle. Eine autogene Vaccine wird im allgemeinen kräftiger wirken als eine Stammvaccine.

Führt man die Behandlung an der Hand des opsonischen Index durch, so wird man eine Bestimmung vor der Injektion machen, eine andere nach derselben, aber nicht in der negativen Phase, sondern in der Periode der Flut, in welcher man auch am besten die neue Injektion vornimmt. Gewöhnlich ist bei mittelgroßen Dosen der richtige Zeitpunkt etwa 6—8 Tage nach der Injektion. Mit dem Steigen des opsonischen Index ist meist auch eine klinische Besserung des Kranken verbunden; bleibt er hartnäckig niedrig, so tritt entweder gar keiner oder ein sehr langsamer Fortschritt ein. Ohne Indexbestimmung wird man die Beendigung der Inokulation von den klinischen Erscheinungen der Besserung und Heilung abhängig machen.

Diese Prinzipien gelten allgemein für die Bakteriotherapie sämtlicher Infektionskrankheiten.

Will man eine Akne nicht nur mit Staphylokokkenvaccine, sondern auch mit solcher vom Unna-Sabouraudschen Aknebacillus behandeln, so stellt man sich eine Mischvaccine her, in der die Staphylokokken in der oben bezeichneten Zahl, die Aknebacillen in einer Anfangsstärke von 5 und allmählich ansteigend bis 10 Millionen enthalten sind.

Das Prinzip der Mischvaccine findet ebenfalls im ganzen Gebiete der aktiven Immunotherapie seine Anwendung.

So gibt es Mischvaccine aus Staphylokokken und Streptokokken, wie sie besonders bei Mischinfektionen der Lungentuberkulose (Kavernen etc.) angewendet werden.

Auch bei den bacillären Infektionen der Harnwege findet man sehr häufig neben den Coli- und coliformen andere Bakterien, wie Proteus, Staphylokokken, Streptokokken, Pyocyaneus isoliert oder nebeneinander.

Auch hier wird man, wenn erforderlich, Mischvaccins zur Therapie herstellen müssen.

Die Anfangsdosis bei Streptokokken-, Gonokokken-, Coli- und Pneumokokkenvaccine beträgt im allgemeinen 5 Millionen; man steigt nach dem oben beschriebenen Schema bei jeder Injektion um 5 Millionen bis zum Maximum von etwa 50 Millionen.

Hat man keine Erfahrung über die toxische Wirkung eines Vaccins von Bakterien, mit denen man noch nicht immunisiert hat, so wählt man natürlich die Anfangsdosis ganz schwach, etwa bis 5 Millionen. Bewirkt eine Dosis eine zu kräftige Reaktion, so wiederholt man sie bei der nächsten Injektion oder geht sogar wieder etwas mit der Quantität herunter, bis sie vertragen wird.

Der Vollständigkeit wegen will ich erwähnen, daß auch ein Fall von Aktinomykose vaccinotherapeutisch mit Erfolg behandelt worden ist. Ich selbst konnte bei einem allerdings sehr vorgeschrittenen keine Besserung erzielen.

Die Anfangsdosis von $^1/_{1000}$ mg Aktinomykosesubstanz wird bei weiteren Injektionen um ein gleiches oder mehrfaches erhöht.

Ueber die therapeutischen Ergebnisse der spezifischen Bakteriotherapie kann ich an dieser Stelle nur ganz kurz im folgenden berichten.

Staphylokokken-Infektionen.

Bei der Furunkulose der Erwachsenen, den multiplen Abszessen der Säuglinge, wirkt die Vaccinationstherapie meist heilend; Akne

wird geheilt oder doch sehr gebessert, die Behandlung der Sykosis gibt keine befriedigenden Resultate.

Gonokokken-Infektionen.

Die Vaccinetherapie ist bei Arthritis gonorrhoica das souveräne Heilmittel. Sehr gute Erfolge werden bei chronischer Epididymitis erzielt, gute bei akuter Epididymitis, Prostatitis und rektaler Gonorrhoe. Bei den übrigen gonorrhoischen Komplikationen (Adnextumoren, Vulvovaginitis etc.) ist die Inokulation zu versuchen. Auch hier läßt sich die Therapie durchaus ohne große Reaktionen durchführen; bei Temperaturerhöhung werden kleine Dosen injiziert, die geradezu entfiebernd wirken.

Coli-Infektionen.

Hier kommen hauptsächlich diejenigen der Harnwege in Betracht. Wenn es auch selten erreicht wird, den Harn bakterienfrei zu bekommen, so gelingt es doch fast immer, den Colibacillen ihren infektiösen Charakter zu nehmen und sie zu unschädlichen Saprophyten zu machen. Die so störenden Fieberanfälle hören auf, ebenso die Reizzustände der Blase, es schwinden die Eiterkörperchen im Urin; die Colibakterien selbst erleiden eine deutliche Veränderung. Dies demonstrieren in einwandfreier Weise die drei beigegebenen Mikrophotogramme. Taf. II, No. 1 zeigt die *unveränderten isolierten Bakterien* im Urinsediment vor der Behandlung; No. 2 stellt denselben Fall nach einer Vaccination von mehreren Wochen dar; die Bakterien im Sediment sind *aufgequollen* und zeigen sich überall als *längere oder kürzere Fäden*; No. 3: es sind nur *Konvolute aus zusammenhängenden Bakterien* (Pfaundlersche Fadenbildung) sichtbar.

Während der Immunisierung sind also *spezifische Stoffe* im Organismus entstanden, welche die Entwickelung der Bakterien hemmen und sie degenerieren.

Streptokokken-Infektionen.

Es handelt sich hier hauptsächlich um Erysipel, Phlegmone, Endocarditis und septische Erkrankungen. Die Erfolge der Therapie sind schwankend, es wird über gute und schlechte Resultate berichtet. Wir haben die Vaccinationstherapie bei Scharlachkomplikationen ohne Erfolg versucht. Aus Rußland wird jedoch über glänzende prophylaktische Erfolge mit der Scharlach-Streptokokkenvaccine von Gabritschewsky berichtet.

Zusammenfassend möchte ich sagen, daß, so lange die Chemotherapie trotz vielverheißender Anfänge in der Therapie der bacillären Infektionskrankheiten noch nicht erfolgreicher ist, wir die *spezifische Bakteriotherapie* nicht werden entbehren können.

Bei vorsichtigem, sachverständigem Gebrauch kann sie niemals schaden, nur Nutzen bringen; wir werden deshalb ihre Anwendung dringend empfehlen müssen.

Herstellung der Bakterienvaccine.

Wie schon gesagt, unterscheiden wir zwei Arten von Vaccine: eine *polyvalente*, die sogenannte *Stamm-(stock)vaccine*, welche

aus verschiedenen Bakterien derselben Art, und eine autogene, die aus dem Infektionskeim des Patienten selbst hergestellt wird.

Man legt von dem letzteren gewöhnlich 3 Platten an, um so isolierte Kolonien zu erhalten. Von diesen werden mehrere Schrägagarröhrchen beimpft. Bei Staphylokokken und coliformen Bakterien genügen 2—3, bei Streptokokken oder Pneumokokken 4—6 Röhrchen. Die Coli- und coliformen Kulturen sollen 10 Stunden, die übrigen 24 Stunden bei 37 ^{0} alt sein, bevor sie verwandt werden. In dringlichen Fällen werden 6—8 Stunden alte Kulturen genügen. Bevor wir sie verarbeiten, müssen wir uns unter dem Mikroskop überzeugen, daß wir Reinkulturen vor uns haben. Ist das der Fall, so bringt man ein paar Kubikzentimeter Kochsalzlösung in das erste Agarröhrchen, löst die Kultur sorgfältig mit der Platinöse ab und gießt dann vorsichtig durch die abgeglühte Oeffnung in das zweite Röhrchen über, das man ebenso behandelt wie das erste, und von dort aus in das dritte. Die so erhaltene Bakteriensuspension wird in ein steriles Reagenzröhrchen gebracht, dasselbe zugeschmolzen und in einen Schüttelapparat überführt, dessen Abbildung No. 6 in dem Kapitel „Methoden der aktiven Immunisierung“ im 2. Band, S. 65 zu finden ist. In diesem Schüttelapparat wird die Suspension 5 bis 10 Minuten lang geschüttelt. Haften die Bakterien sehr fest zusammen, so wird die Lösung erwärmt und ihr außerdem Natr. bicarb. zugesetzt. Sind dann noch Klumpen vorhanden, so läßt man sie sedimentieren oder zentrifugiert sie.

Zur Auszählung der Zahl der Bakterien in 1 ccm der Suspension nimmt man eine der oben beschriebenen Mischpipetten, sticht in den Finger, saugt ein bestimmtes Volumen Blut auf und fügt das gleiche Volumen Suspension hinzu. Dies eine genügt, wenn wir annehmen können, daß die Dichtigkeit der Suspension ungefähr der der roten Blutkörperchen im Kubikzentimeter entspricht. Durch Uebung lernt man es ungefähr abschätzen. Glaubt man, daß die Suspension nicht dicht genug ist, so nimmt man zwei oder mehr Volumina derselben.

Das Schrumpfen der roten Blutkörperchen beim Trocknen der Ausstriche läßt sich durch Hinzufügen destillierten Wassers vermeiden, dessen Menge der der Bakteriensuspension entsprechen muß. Da nun eine Berührung der roten Blutkörperchen mit dem destillierten Wasser Hämolyse hervorrufen würde, so werden zunächst Suspension und destilliertes Wasser gemischt, dann erst werden die roten Blutkörperchen hinzugefügt. Zur sorgfältigen Mischung wird das so erhaltene Gemenge einige Dutzend Male mit der Pipette aufgezogen und ausgestoßen. Dann wird ein Tropfen desselben auf einen Objektträger, der zuvor mit Schmirgelpapier abgerieben und gereinigt ist, gebracht. Mit einem andern Objektträger wird dieser Tropfen in möglichst dünner und gleichmäßiger Schicht ausgebreitet. So werden 2—3 Präparate angefertigt und lufttrocken in gesättigter Sublimatlösung fixiert; dann Waschen in fließendem Wasser und Färben mit Karbol-Thionin- oder Löfflerscher Methylenblaulösung.

In einem gelungenen Präparat soll die Zahl der roten Blutkörperchen und der Bakterien, die voneinander möglichst getrennt sein müssen, annähernd die gleiche sein. Zur Zählung nimmt man am besten ein Okularmikrometer, oder man teilt das Okular durch einen Glasfaden oder aufgezeichnetes Kreuz in mehrere Felder, die sich

leichter abgrenzen und bestimmen lassen. Natürlich muß man alle Felder völlig nach den gleichen Prinzipien zählen, um ein brauchbares Resultat zu erzielen. Die Menge der zu zählenden Blutkörperchen richtet sich nach der Gleichmäßigkeit der Zahlergebnisse der einzelnen Gesichtsfelder. Ich zähle gewöhnlich 600—1000 Blutkörperchen. Nehmen wir an, wir haben 600 rote Blutkörperchen und 840 Bakterien gefunden. Da wir nun wissen, daß in 1 ccm Blut 5000 Millionen roter Blutkörperchen sind, so können wir folgende Gleichung aufstellen:

$$\frac{600}{840} = \frac{5000 \text{ Millionen}}{x}$$

$$x = \frac{840 \cdot 5000 \text{ Mill.}}{600}$$

oder 7000 Millionen in 1 ccm.

Sehr praktisch ist die Art, wie M. NEISSER die Zählung vornimmt. Er mischt mittelst der WRIGHTschen Pipette 1 Volumen Blut, 1 Volumen 1,5-proz. Natriumcitrat und 1 Teil Bakterienemulsion sorgfältig und fertigt daraus auf die oben beschriebene Weise Präparate an. Dann zählt er stets 480 oder 500 rote Blutkörperchen, wie er 4,8 oder 5 Millionen rote Blutkörperchen in 1 cmm menschlichen Blutes annimmt. Die Gleichung wird dadurch sehr vereinfacht; nehmen wir an, es sind in dem gewählten Gesichtsfeld 500 rote Blutkörperchen und 670 Bakterien gefunden worden, dann ist, wie oben gezeigt,

$$x = \frac{670 \times 5000 \text{ Mill.}}{500}$$

und in einfachster Ausrechnung in 1 ccm 6700 Millionen Bakterien.

Sterilisiert wird die Vaccine im Wasserbade bei 55—60° C auf die Dauer von mindestens 20 Minuten. Bei Typhusvaccine geht man nicht über 55°, Staphylokokken bleiben 1 Stunde im Wasserbade. Zum Gebrauch werden Verdünnungen der Vaccine mit $^1/_2$-proz. Karbol- oder $^1/_4$-proz. Lysollösung hergestellt. Gebrauchsfertig sind sie nach Prüfung ihrer Sterilität, indem man kleine Mengen von ihnen auf Agar- und in Bouillonröhrchen bringt, welche man 24 Stunden bei 37° im Brutschrank läßt.

Nach Angaben von MATTHEWS werden im WRIGHTschen Laboratorium folgende Vaccine angefertigt

Staphylokokkenvaccin aus frischen virulenten Kulturen von Staphyl. aureus und citreus in 3 Stärken: 100 Mill., 200 Mill., 500 Mill., pro Kubikzentimeter.

Streptokokkenvaccin aus frischen Erysipel-Streptokokken in 2 Konzentrationen: 5 Mill. und 10 Mill. pro Kubikzentimeter.

Gonokokkenvaccin aus Kulturen von erprobt immunisierender Wirksamkeit in 2 Stärken: 5 Mill. und 10 Mill. pro Kubikzentimeter.

Aknevaccin 8 Mill. pro Kubikzentimeter.

Mischvaccin für Aknebehandlung: 8 Mill. Aknebacillen, + 200 Mill. Staphylokokken pro Kubikzentimeter.

Typhusvaccin in 2 Konzentrationen: 1000 Mill. und 2000 Mill. pro Kubikzentimeter.

Als Tuberkelvaccin verwendet WRIGHT die KOCHsche Bacillenemulsion, und zwar in 2 Stärken:

$^1/_{2000}$ mg und $^1/_{5000}$ mg pro Kubikzentimeter.

Von der Erfahrung ausgehend, daß eine schonende Abtötung der Bakterien ihre Fähigkeit der Antikörperbildung erhöht, habe ich bei der Herstellung meiner Impfstoffe dieselben zuletzt nur bei 53—55° C sterilisiert.

Neuerdings wähle ich keine Temperatur über 53° C, meine Gonokokkenvaccine töte ich bei 40° C ca. 1 Stunde lang ab. Ich möchte dabei auf eine Mitteilung von Commins-London auf der diesjährigen Versammlung des Royal Institute of Public Health zu Berlin verweisen. Mit bei 53° C hergestellter Typhusvaccine wurden viel bessere Resultate bei der Schutzimpfung erzielt, als mit solcher, die bei 60° C sterilisiert wurde.

Streptokokkenvaccine stelle ich nach dem Vorgehen von Weaver & Tunnicliff so her, daß ich 24 Stunden alte, bei 35° gewachsene Kulturen in 25-proz. Galaktoselösung suspendiere und sie 48—72 Stunden im Brutschrank bei 37° halte. — Die so erhaltene sterile Streptokokkensuspension wird über Calciumchlorid bei Zimmertemperatur eingetrocknet und im Eisschrank für den Gebrauch aufbewahrt. Nach den Tierexperimenten von W. & T. schützen die Antikörper, welche von dieser Vaccine erzeugt werden, viel mehr als die des bei Hitze sterilisierten Streptokokken-Impfstoffs.

Die Stammvaccins werden aus frischen und schon älteren Kulturen hergestellt. Die letzteren füge ich hinzu, um von den Stämmen derselben Art möglichst viele verschiedenen Ursprungs verwenden zu können; denn je mehr Rezeptoren wir in unserer Vaccine haben, von um so größerem Immunisierungswert wird sie sein. So werden zur Staphylokokkenvaccine 12—15 meist hämolytisch wirkende Staphylococcus-aureus-Stämme verwandt. Hinzu kommen noch Staphylococcus albus und citreus. Sie stammen aus Fällen von Furunkulose, Phlegmone, Osteomyelitis, Akne etc.

Die Streptokokken-Stammvaccine enthält über 20 verschiedene Stämme, herstammend aus dem Blute Scharlachkranker, Sepsis, Puerperalsepsis, Phlegmone, Erysipel, Endocarditis, Urin, Druse etc.

Warum zur Bekämpfung der Coliinfektionen nur autogene Vaccine verwendet werden können, habe ich oben auseinandergesetzt.

Meine Staphylokokkenvaccine enthält im allgemeinen 500 Millionen Staphylokokken in 1 ccm, die Streptokokkenvaccine 50 Millionen Bakterien, ebenso die Gonokokken- und Colivaccine.

Die Haltbarkeit der Vaccins erstreckt sich über gut 3 Monate, innerhalb dieser Zeit sind sie durchaus wirksam; sie dürfen nicht dem Licht zu sehr ausgesetzt werden und werden am besten an einem kühlen Ort aufbewahrt.

Literatur.

Bruck, Vaccinetherapie gonorrhoischer Prozesse. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 11.

Busse, W., Ueber die Fehlergröße und die Fehlerquellen im Opsoninversuch. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 13.

Dönitz, W., Die Behandlung der Lungentuberkulose. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1904**, Nr. 13.

Friedländer & Reiter, Vaccinebehandlung gonorrhoischer Komplikationen. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 36.

Fromme, Untersuchungen über die Erfolge der Vaccinediagnostik und -therapie bei entzündlichen Adnextumoren. 14. Kongr. d. deutsch. Gesellsch. f. Gynäkol., **1911**.

HEINSIUS, Vaccinebehandlung der weibl. Gonorrhöe. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 33.
KALLÓS, A., Praktische Erfolge in der Gonorrhöetherapie mit der Michaelisschen Gonokokkenvaccine. Allgem. med. Centralzeitg., **1912**, Nr. 33.
KUTNER, R., & SCHWENK, A., Der therapeutische und diagnostische Wert des Gonokokkenvaccins. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1912**, Nr. 5.
MATTHEWS, J., Beiträge zur therapeutischen Verwendung von Stammvaccinen bei der Behandlung bakterieller Infektionen. Lancet, 26. Sept. **1908**, London.
MERKURIEW & SILBER, Die Anwendung der Gonokokkenvaccine bei Gonorrhöe. Klin.-therapeutische Wochenschr., **1911**, Nr. 29.
[1] MICHAELIS, G., Die Lehre von den Opsoninen in ihrer Bedeutung für die Praxis. Vers. deutsch. Naturf. u. Aerzte in Königsberg, **1910**.
[2] — Die spezifische Behandlung der bacillären Infektion der Harnorgane. Folia serologica, Vol. 7, **1911**.
[3] — (WECHELMANN & MICHAELIS), Ueber die Behandlung der multiplen Abszesse der Säuglinge mit spezifischem Vaccin. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 30.
[4] — (JOCHMANN & MICHAELIS), Ueber neuere Gesichtspunkte der Scharlachbehandlung. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 20.
NEISSER & GUERRINI, Ueber Opsonine und Leukostimulantien. Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exper. Therapie zu Frankfurt a. M., **1908**, H. 4.
[1] REITER, H., Ueber Vaccinetherapie. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 29.
[2] — Die Technik der Opsoninbestimmung. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 52.
ROVSING, Die Coliinfektion der Harnwege etc. Kopenhagen.
TURBAN, K., & BAER, G., Opsonischer Index und Tuberkulose. Brauers Beiträge z. Klin. d. Tuberkulose, Bd. 10, H. 1, **1908**.
VAN DE VELDE, TH. H., Ueber spezifische Diagnostik und spezifische Therapie der weibl. Gonorrhöe. 14. Kongr. d. deutsch. Gesellsch. f. Gynäkol., **1911**.
WEAWER & TUNNICLIFF, A study of streptococcus immunisation. Journ. of inf. diseases, Vol. 5, **1908**.
WOLFSOHN, G., Die Erfolge und Mißerfolge der Vaccinationstherapie. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 49.
WOLFF & REITER, Opsonine und Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 27.
[1] WRIGHT, A. E., Handbook of the technique of the teat and capillary glass tube etc. London **1912**.
[2] — Studien über Immunisierung und ihre Anwendung in der Diagnose und Behandlung von Bakterieninfektionen. Jena **1909**.
WULFF, Vaccinebehandlung bei Harnweginfektionen, Habilitationsschrift, Kopenhagen **1912**.
WYNN, Opsonic treatment of aktinomycosis of lungs. Brit. medic. Association. Brit. med. journ., May **1907**, p. 1119.

Außerdem verweise ich auf das Literaturverzeichnis zu NEUFELDS Kapitel „Bakteriotropine und Opsonine“.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

Fig. 1. Opsonischer Ausstrich nach Wright. Die Leukocyten sind durch die Art des Ausstrichs fast sämtlich an den Rand desselben gebracht. Färbung mit Löfflerscher Methylenblaulösung.

„ 2. Ausschnitt aus einem opsonischen Präparat, welches die Zahl von etwa 200 Tb.-B. in 100 Leukocyten enthielt. Färbung Karbolfuchsin und Löfflers Methylenblau.

„ 3. Ausschnitt aus einem opsonischen Präparat, welches die Zahl von etwa 250 Staphylokokken in 100 Leukocyten enthielt.

„ 4. Nicht verwendbares Präparat; da die Emulsion zu dick war, haben die Leukocyten zu viel Staphylokokken gefressen. Vorversuch. Löfflersche Methylenblaulösung.

Tafel II.

Fig. 1. Mikrophotogramm eines Colibakterien enthaltenden Urinsedimentes vor der Vaccinationstherapie.

„ 2. Dasselbe Sediment nach mehrwöchentlicher Behandlung.

„ 3. Dasselbe Sediment wiederum mehrere Wochen später.

„ 8. Abbildung eines völlig gelungenen opsonischen Ausstrichs nach Wright.



Fig. 1.

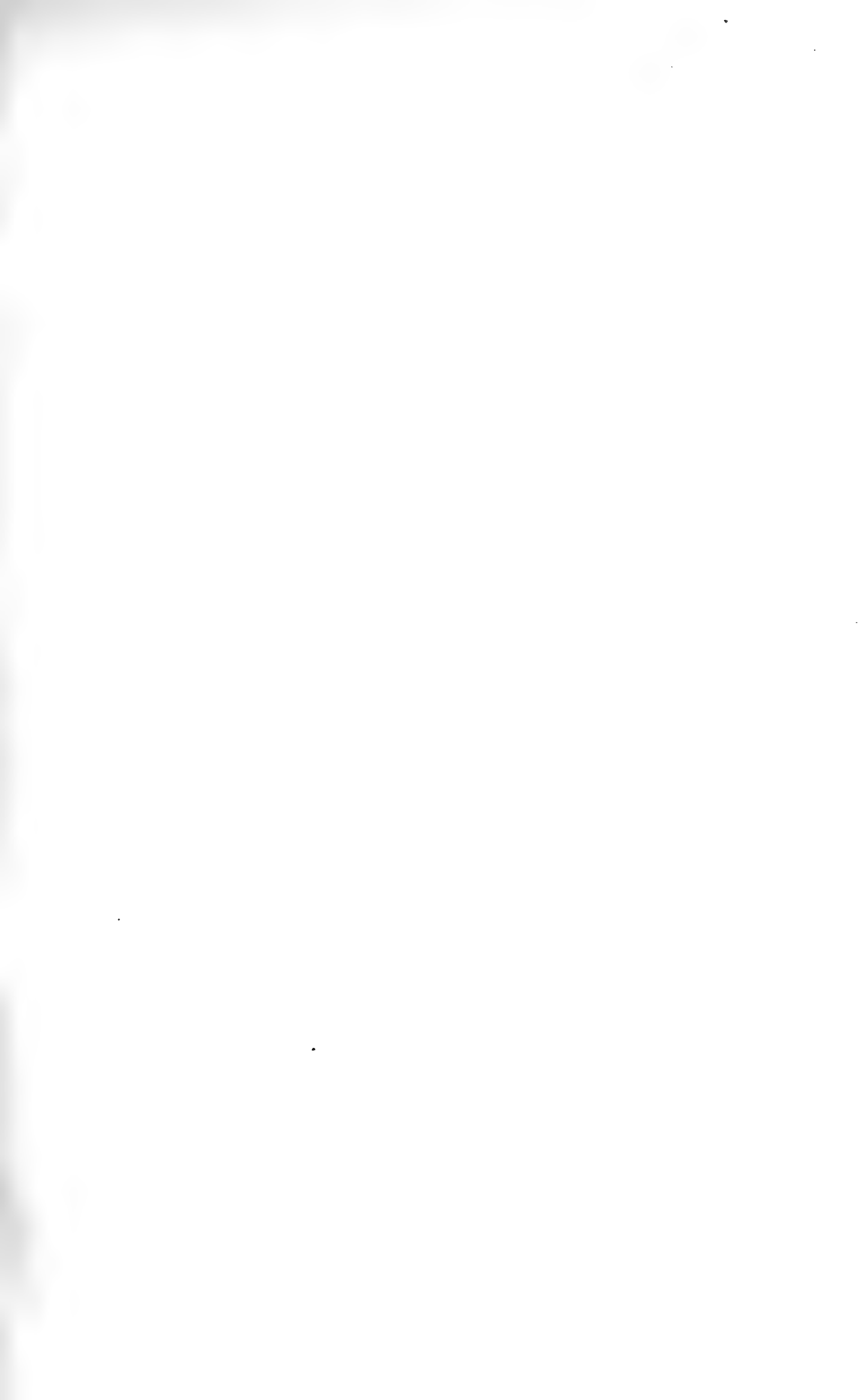
Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.





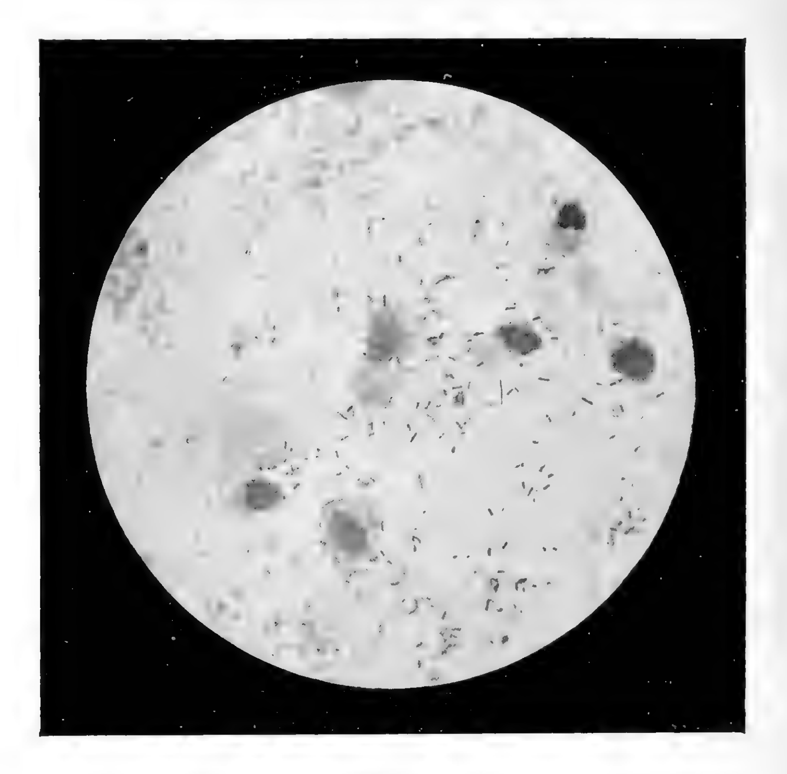


Fig. 1.

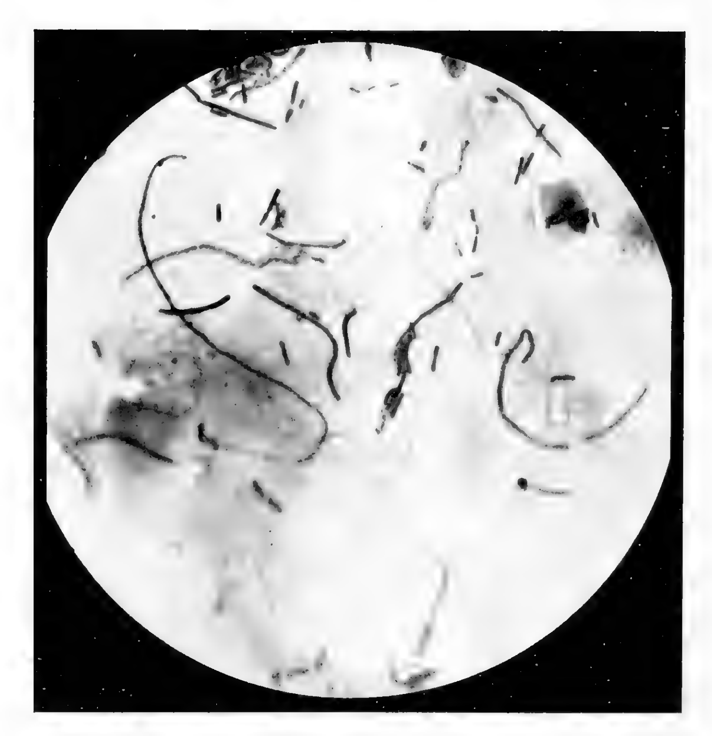


Fig. 2.

Verlag von

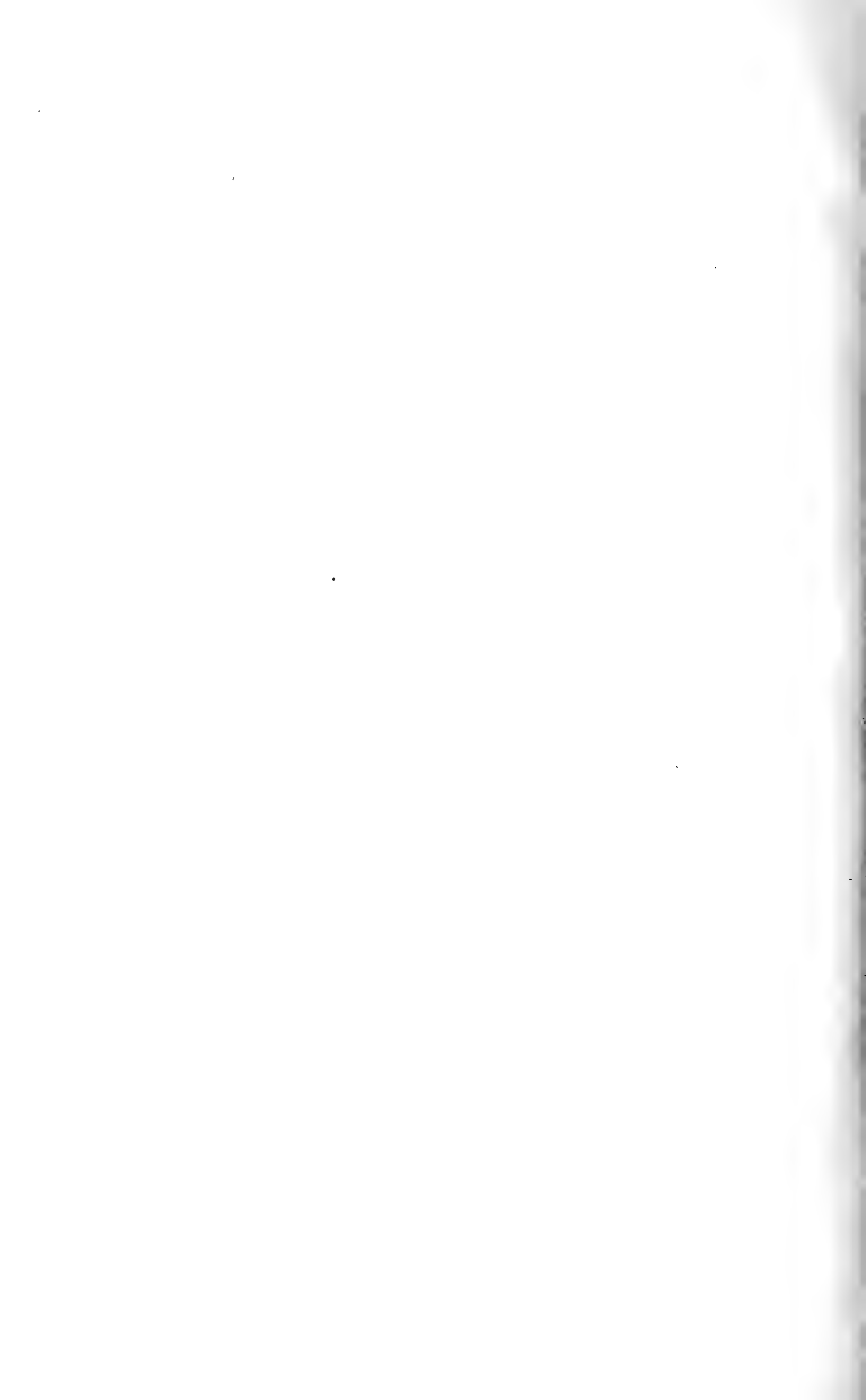


Fig. 3.



Fig. 8.

er in Jena.



IV.

Die experimentelle Erforschung der Geschwülste.

Von

Prof. Dr. **Hugo Apolant**
in Frankfurt a. M.

Wenngleich sich die ersten tastenden Versuche, das Wesen der Geschwülste auf experimentellem Wege zu ergründen, bis in den Anfang des vorigen Jahrhunderts zurückverfolgen lassen, so ist diese Forschungsrichtung doch im wesentlichen als eine Errungenschaft der letzten anderthalb Dezennien anzusehen, denn erst in jüngster Zeit ist die Summe von Tatsachen ermittelt worden, die die experimentelle Erforschung der Tumoren zu einem gesonderten Zweige der Geschwulstlehre erhoben hat.

Dieser späte Erfolg Dezennien hindurch vergeblich fortgesetzter Bemühungen erklärt sich teilweise aus den besonderen Schwierigkeiten des Gegenstandes, hauptsächlich aber daraus, daß es zunächst galt, die aus dem Altertum und dem Mittelalter überkommenen, unklaren Vorstellungen von dem Wesen der Geschwülste durch neue zu ersetzen, die erst auf Grund der großen anatomischen Entdeckungen in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts gewonnen werden konnten. Indem sich die hervorragendsten Vertreter der biologischen Wissenschaften, allen voran Johannes Müller und Virchow, an diesen reformatorischen Bestrebungen beteiligten, erhielt die Lehre von den Geschwülsten ein festes Fundament, das die Möglichkeit auch eines weiteren experimentellen Ausbaues zuließ. Zunächst harrte jedoch eine große Fülle rein deskriptiver Fragen ihrer Erledigung, welche die Tätigkeit der Forscher fast vollkommen in Anspruch nahm. Erst nachdem in neuerer Zeit die Kenntnis des histologischen Geschwulstbaues bis zu einem Punkte gefördert ist, über die hinaus ein prinzipieller Fortschritt auf rein deskriptivem Wege zum mindesten zweifelhaft erscheinen muß, ist in verstärktem Grade das Bestreben erkennbar, der experimentellen Richtung einen frischen Impuls zu verleihen und die Errungenschaften aufblühender Schwesterwissenschaften dem Ausbau der Geschwulstlehre nutzbar zu machen.

Seit der zusammenfassenden Darstellung in der ersten Auflage dieses Handbuches hat die experimentelle Erforschung der Geschwülste eine bemerkenswerte Entwickelung durchgemacht. Der anfänglich etwas lockere Konnex mit der menschlichen Pathologie ist fester und inniger geworden; immer mehr bricht sich die Erkenntnis Bahn, daß die Resultate der experimentellen Forschung auch für viele Probleme der menschlichen Onkologie von Bedeutung sind, ein Fortschritt, der

in dem Bestreben zahlreicher pathologischer Anatomen, eigene Erfahrungen auf dem jungen Wissensgebiet zu machen, einen erfreulichen Ausdruck findet.

Ein weiteres Charakteristikum der neuesten Krebsforschung ist darin zu sehen, daß sie neben einer tieferen Behandlung rein theoretischer Probleme, insonderheit solcher der Geschwulstimmunität, sich mit Vorliebe und unverkennbarem Erfolg mehr praktischen Fragen diagnostischer und therapeutischer Natur zuwendet. Selbstverständlich macht die Forschung auf diesem letzteren Gebiet beim Tierexperiment nicht Halt, sondern erstreckt sich aus inneren und technischen Gründen sehr wesentlich auch auf die menschliche Pathologie.

Im wesentlichen wird sich unsere Betrachtung auf die malignen Tumoren beschränken, die einerseits von jeher das Hauptinteresse der Autoren erweckt und sich andererseits so gut wie ausschließlich der experimentellen Erforschung zugänglich erwiesen haben.

Ueber Geschwulsttransplantationen im allgemeinen.

Unter allen experimentell angreifbaren Geschwulstproblemen ist die Frage nach der Uebertragbarkeit eines Tumors auf ein fremdes Individuum die nächstliegende und tatsächlich auch die erstgeprüfte. Prinzipiell ist bei diesen Versuchen zwischen Impfungen auf eine fremde und solchen auf die gleiche Species zu unterscheiden.

a) Geschwulsttransplantationen auf eine fremde Species.

Es liegt in der Natur der Sache, daß man sich hierbei vorwiegend menschlicher Tumoren bedient hat. Das Bestreben, den Krebs des Menschen auf Tiere zu überpflanzen, hat den Wandel der medizinischen Anschauungen überdauert und sich seit den ersten Versuchen Peyrilhes im Jahre 1773 bis auf unsere Zeit erhalten. Trotz des Umfangs der einschlägigen Literatur wird man in der Annahme nicht fehlgehen, daß nur ein kleiner Teil der wirklich ausgeführten Experimente veröffentlicht ist.

Langenbeck hat zuerst über ein angeblich positives Ergebnis nach Injektion im Blute aufgeschwemmter Krebsmassen in die Vena jugularis des Hundes berichtet. Trotz der am frischen Präparat vorgenommenen histologischen Untersuchung kann die Beobachtung der Kritik nicht standhalten, da sich die carcinomatöse Natur der entstandenen Lungenknoten aus der Beschreibung Langenbecks nicht mit Sicherheit ergibt.

Mit noch größerer Skepsis sind die Mitteilungen Klenckes aufzunehmen, der gequetschte Zellen eines frisch amputierten Mammacarcinoms in die Brustwarze eines Schäferhundes, sowie intravenös einer Katze injizierte und angeblich im ersteren Falle nach 12 Wochen zwei erbsengroße Knoten von deutlicher Krebsgeschwulst, im letzteren Krebsmassen in den Lungen fand. Die Angaben wurden durch keine genaue mikroskopische Analyse erhärtet.

Soweit die in Gemeinschaft mit Follin unternommenen Experimente Leberts überhaupt ein Resultat ergaben, handelt es sich um offenkundig infektiöse Prozesse, die sich in Herz, Leber und Lunge lokalisierten. Desgleichen läßt die angeblich gelungene Uebertragung

eines Oberkiefermarkschwammes auf den Hund durch WEBER kaum eine andere Deutung als die üppig wuchernder Granulationen zu.

Auch die Resultate von GOUYON und QUINQUAUD können nicht als gelungene Transplantationen angesehen werden.

Alle diese aus der vorantiseptischen Zeit stammenden Versuche müssen die Kritik um so stärker hervorrufen, als die mehrfach wiederkehrende Diagnose einer akuten Miliarcarcinose stets den Verdacht einer septischen Infektion erweckt, und andererseits eine Anzahl vorzüglicher Beobachter wie BILLROTH, WALDENBURG u. a. niemals einen Impferfolg konstatieren konnten.

Freilich liegen auch aus neuerer Zeit Angaben über geglückte Transplantationen vor, die jedoch durchweg keine klaren Verhältnisse darbieten und zum Teil sogar schwer deutbare Besonderheiten aufweisen.

So beobachtete LANZ nach Injektion einiger Tropfen eines Melanosarkombreies in die Milz eines Hundes Ablagerung schwarzer Massen in Cutis, Muskulatur, Peritoneum, Milz, Leber, Darm, Serosa Nieren, Lungen und Epicard. Sonstige Sarkomtransplantationen blieben erfolglos.

REALE überpflanzte, wie ich LEWINS Referat entnehme, erbsengroße Stückchen eines menschlichen Hautsarkoms auf Kaninchen. Erst nach zwei Jahren entwickelten sich Tumoren, die jedoch in ihrem histologischen Bau von der Ausgangsgeschwulst abwichen.

Analoge Differenzen veranlaßten VISCHER bei seinen scheinbar erfolgreichen Verimpfungen eines Melanosarkoms auf Kaninchen und Meerschweinchen, nur die Uebertragung des Pigments gelten zu lassen, das seinerseits reaktive Wucherungen auslöste.

Sehr positiv lauten die Angaben über gelungene Transplantationen von GAYLORD, der beim Hunde Leber- und beim Meerschweinchen Lungenknoten von carcinomatösem Bau erhalten haben will. Mit Recht bemerkt jedoch schon v. HANSEMANN, daß die Krebsnatur der letzteren nicht erwiesen ist, zumal adenomatöse Bildungen in den Meerschweinchenlungen nicht zu den Seltenheiten gehören.

Eine durch die genaue histologische Beschreibung doppelt bemerkenswerte Beobachtung verdanken wir DAGONET. Dieser Autor injizierte eine zerriebene und in Wasser aufgeschwemmte Lymphdrüsenmetastase eines rezidivierenden Peniscarcinoms in die Bauchhöhle einer Ratte und sah nach einem Jahre Knoten in Netz und Leber auftreten, die gleich dem menschlichen Ausgangstumor als verhornende Plattenepithelcarcinome anzusprechen waren und nur in der Größe der Zellen abwichen. Die Richtigkeit der Beobachtung vorausgesetzt, ist dieser Fall unter allen in der Literatur verzeichneten unzweifelhaft derjenige, der am ehesten für die Uebertragbarkeit eines menschlichen Carcinoms auf Tiere zu sprechen scheint. Trotzdem halten wir es für geboten, auch ihm gegenüber die äußerste Skepsis walten zu lassen. Auffallen muß es ja auch, daß offenbare Strukturdifferenzen bestanden haben, da DAGONET ausdrücklich angibt, daß die Zellen der Rattentumoren kleiner gewesen sind als die des verimpften Krebses. Immerhin ist mir aus der gesamten Literatur kein einziger Fall bekannt, der diesem DAGONETschen vollwertig an die Seite gesetzt werden könnte. Ehe wir jedoch unter diesen Umständen in einer einzigen Beobachtung den Beweis der Uebertragbarkeit des menschlichen Krebses auf Tiere für erbracht erblicken, scheint uns die An-

nahme eines Zufalls, daß gerade ein geimpftes Tier von einem ähnlich gebauten Carcinom befallen wurde, näher zu liegen.

Ganz anders verhält es sich mit einem zweiten von Dagonet gemeinsam mit Mauclaire veröffentlichten Fall, in dem ein Zylinderzellencarcinom des Rectum zunächst einer Ratte und der hier in der Bauchhaut entstandene Tumor einer zweiten Ratte erfolgreich eingeimpft werden konnte. Hier zeigten die Impftumoren schon nach der Beschreibung und Abbildung der Autoren so durchgreifende Strukturunterschiede gegenüber der Ausgangsgeschwulst, daß wir der Kritik v. Hansemanns, der sie als entzündliche Tumoren anspricht, unbedingt zustimmen müssen.

Sehr schwierig ist die Beurteilung der von Jürgens erzielten Impfresultate, da aus seinen wenig exakten Mitteilungen, wie schon v. Hansemann mit Recht eingewandt hat, ein klares Bild über die Ausgangstumoren, die Art der Impfung und das schließliche Resultat nicht zu gewinnen ist. In seinem ersten Falle handelt es sich um eigenartige, auf der Dura cerebralis und spinalis, sowie in der Nierenkapsel und dem Nierenbecken lokalisierte Geschwülste, die histologisch fremdartige, von Jürgens als Coccidien gedeutete Bildungen aufwiesen. Bei einem mit diesen Massen geimpften Kaninchen wurden neben multiplen Knoten in den Lungen, Nieren, Nebenhoden, Mesenterialdrüsen und auf dem Peritoneum je ein größerer Tumor im Bulbus und in der Orbita beobachtet. Ueberall fanden sich die angeblichen Coccidien.

Auf pathogenen Organismen beruht nach Jürgens auch der zweite Fall, ein melanotisches Sarkom, das 36 Stunden post mortem auf Kaninchen erfolgreich übertragen wurde. Ferner berichtete Jürgens über die gelungene Transplantation eines durch Operation gewonnenen Melanosarkoms in die Augen von Kaninchen und schließlich über die eines Myxosarcoma ovarii 24 Stunden post mortem, mit dem Erfolg, daß sich in Lungen und dem Darm des Kaninchens markige Geschwülste entwickelten.

Die Resultate sind um so auffallender, als die Impfungen vorwiegend mit Leichenmaterial vorgenommen wurden, ein Punkt, über den Jürgens offenbar durch die Annahme einer Parasitenübertragung hinwegkommen zu können glaubt.

Mit welcher Vorsicht die Angaben über gelungene Transplantationen menschlicher Carcinome auf Tiere aufzunehmen sind, geht aus den Mitteilungen Mayets hervor. Dieser Forscher hat menschliche Carcinome und Sarkome in Glyzerin und Wasser mazeriert, den Brei durch Papier- oder Porzellanfilter filtriert und durch subkutane oder intraperitoneale Injektionen der so gewonnenen Flüssigkeit bei Ratten angeblich Nierencarcinome erzeugt. Die hieraus gezogenen Schlüsse, daß die menschlichen Krebse unabhängig von dem zelligen Bestandteil ein Prinzip besitzen, das die Filter passiert und in den Ausscheidungsorganen von Tieren, nämlich den Nieren, Carcinome erzeugt, sowie weiter, daß die Krebse nicht durch die Zellform, sondern nur durch die regellose Proliferation charakterisiert sind — eine These, die zur Erklärung der Carcinomgenese nach Sarkominjektionen notwendig ist — entziehen sich jeder Kritik, wenn auch Mayet noch neuerdings bemüht ist, seine Anschauung experimentell zu stützen.

Auch die angeblich erfolgreichen Experimente von Francotte & de Rechter, Firket und Dubois — der letztere will einen 570 g

schweren Tumor erhalten haben — fanden keine allgemeine Anerkennung, zumal auch aus dieser Zeit eine Anzahl eingehender Untersuchungen zu gänzlich negativen Resultaten führten. Neben Duplay & Cazin, Pawlowsky, Roux und Metschnikoff u. a. nenne ich vor allem Fischel, der drei Fälle von Scirrhus mammae, neun andere Carcinome, ein kleinzelliges Sarkom des Oberarms, sowie ein Melanosarkom subkutan, intravenös und intraperitoneal ohne jeden Erfolg auf Ratten überimpfte. Diese Erfahrungen decken sich vollkommen mit denen Stickers, dem es trotz zahlreicher, an dem Ehrlichschen Institut ausgeführter Uebertragungen menschlicher Carcinome auf die verschiedenen Laboratoriumstiere nie gelang, auch nur die Andeutung einer Geschwulstbildung zu sehen.

Noch aus jüngster Zeit liegen gleichlautende Mitteilungen vor. So berichtet Bartkiewicz über erfolglose Transplantationen menschlicher Mammacarcinome auf Kaninchen. Die auf Peritoneum oder Leber geimpften Stücke wurden entweder glatt resorbiert oder in Cysten mit dem für Kaninchen charakteristischen käsigen Inhalt verwandelt. Mit der Uebertragung eines menschlichen Teratoms auf Affen erzielte Jobling nur ein passageres Angehen von Knorpelgewebe, das in spätestens 18 Tagen resorbiert war. Impfung auf Ratten und Mäuse verlief ganz negativ. Nicht glücklicher war Mac Connell mit der Uebertragung eines menschlichen Coloncarcinoms auf Ratten, obwohl er in etwa 8-tägigen Zwischenräumen viermal Scharlachöl in die Impfstelle injizierte. Erwähnt seien auch die sehr umfangreichen Versuche von Uhlenhuth & Weidanz, die die verschiedensten Tumoren von Menschen, Hund, Rind und Maus auf Affen, Hunde, Meerschweinchen, Kaninchen, Rind, Ratten und Mäuse ohne jeden Erfolg transplantierten.

Demgegenüber fordern die aus neuester Zeit stammenden angeblich positiven Resultate zu schärfster Kritik heraus.

So will Gargano beobachtet haben, daß bei der Uebertragung von Lippen-, Uterus- und Brustdrüsenkrebsen des Menschen auf Mäuse Geschwülste entstanden, deren Natur von der Impflokalität abhängig war, so daß das eine Mal Epitheliome, das andere Mal Adenocarcinome entstanden. Bei weiteren Impfungen sollen sich die Geschwülste zu Mischtumoren und Sarkomen umgewandelt haben, welche letztere nicht dauernd zu züchten waren. Augenscheinlich handelt es sich hier um starke reaktive Bindegewebsproliferationen.

Endlich behauptet Strauch einen Brustdrüsenkrebs des Menschen auf Mäuse erfolgreich übertragen zu haben, doch gibt er selbst an, daß zwischen beiden Geschwülsten ein beträchtlicher Unterschied im histologischen Bau bestand.

Eine eingehendere Berücksichtigung verdienen die Versuche Lewins, deren ausführliche Schilderung einen Zweifel an den objektiv beobachteten Tatsachen nicht zuläßt. Lewin übertrug ein ungemein schnell wachsendes operativ gewonnenes Ovarialcarcinom einer 72-jährigen Frau auf einen Hund, der kurze Zeit vorher von Bleichröder zu anderen Experimenten benutzt und als absolut gesund befunden worden war. Bei der Sektion zeigte sich in der Narbe ein größerer Tumor, während das ganze Peritoneum mit zahllosen bis stecknadelknopfgroßen Knötchen besetzt war. Es gelang Lewin, den Tumor in Generationen weiterzuzüchten, wobei der Geschwulst-

charakter stärker hervortrat. Nach intravenösen Injektionen konnten zahlreiche Lungenknoten, sowie vereinzelte Herde in Leber und Niere beobachtet werden. Die histologische Untersuchung ergab ein sarkomartig gebautes Gewebe, in dem neben vereinzelten Spindelzellen konstant größere endothelartige Zellen gefunden wurden. Bei der Deutung des überaus interessanten und in dieser Form noch nicht erhobenen Befundes betont der Autor zunächst, daß der im Organismus des Hundes entstandene Tumor kein Carcinom ist und einen absolut anderen Bau aufweist, wie der verimpfte menschliche Ovarialkrebs. Ja er gibt sogar zu, daß die bei dem ersten Hunde, sowie einige der in den späteren Generationen erzeugten Neubildungen sich von entzündlichen histologisch nicht unterscheiden. Andererseits veranlaßt ihn der Charakter der meisten Impfknoten, die Diagnose echter Blastome aufrecht zu erhalten. Für den Zusammenhang derselben mit dem ursprünglichen Carcinom bleibt ihm nur die Annahme übrig, „daß der Erreger aller dieser Veränderungen bei den Hunden durch die Uebertragung von menschlichem Krebsmaterial auf den ersten Hund und von dort auf alle weiteren Hunde übertragen worden ist“. Vorsichtigerweise läßt er die Frage, „ob dieser Parasit in einem Zusammenhang mit dem primären Carcinom steht, oder ob er nur ein zufälliger Begleiter der Geschwulst ist“, absolut offen. Wenn nun aber, wie Lewin ausdrücklich bemerkt, die Hundegeschwülste nicht einfach aus transplantierten Zellen hervorgegangen sind, und auch der Beweis nicht zu erbringen ist, daß in diesem Falle das ursprüngliche Carcinom und das neu entstandene Sarkom auf demselben Virus beruhen, so kann begreiflicherweise die ganze Beobachtung so lange als sie vereinzelt bleibt, nichts zur Entscheidung der Frage beitragen, ob menschliche Tumoren erfolgreich auf Tiere zu transplantieren sind. Ob ein zweiter von Lewin mitgeteilter Fall, bei dem es sich um die Uebertragung eines operativ entfernten Cervixcarcinoms auf die Ratte handelt, als Analogon des eben besprochenen aufzufassen ist, muß um so mehr bezweifelt werden, als die Geschwülste nur zu Bohnengröße wuchsen und nicht dauernd gezüchtet werden konnten.

Müssen wir auf Grund der bisher vorliegenden Erfahrungen entschieden bestreiten, daß der Beweis der Uebertragbarkeit menschlicher Tumoren auf Tiere und in weiterer Fassung von Tumoren überhaupt auf die fremde Species erbracht ist — denn die wenigen in der Literatur verzeichneten Fälle von angeblich gelungener Geschwulstübertragung auf artfremde Tiere, wie die von Klencke, Lebert und Follin u. a., können nicht als beweisend angesehen werden — so halten wir es doch für unzulässig, alle angeblich positiven Erfolge einfach mit dem Schlagwort „Granulationsgeschwulst“ abzutun. Offenbar sind die von den verschiedenen Autoren erhaltenen Resultate nicht gleichwertig zu beurteilen. Schon oben wurde bemerkt, daß namentlich bei den in der vorantiseptischen Zeit angestellten Versuchen eine Tumorbildung vielfach durch infektiöse Prozesse vorgetäuscht sein dürfte, und sicherlich wird man andere Fälle nur mit der Annahme von Granulationsgeschwülsten erklären können. Für diejenigen Tiertumoren ferner, denen speziell eine karzinomatöse, von dem des verimpften menschlichen Krebses jedoch mehr oder weniger abweichende Struktur zugesprochen wird, kommt die Möglichkeit einer zufälligen Koinzidenz analog gebauter Geschwülste stark in Frage. Diese Mög-

lichkeit hat schon Virchow für den Langenbeckschen Fall zugelassen und sicherlich dürfte auch v. Hansemann im Recht sein, wenn er den von Gaylord beschriebenen Lungenknoten eines geimpften Meerschweinchens als spontan entstandenes, gutartiges Adenom anspricht, das von ihm und Sternberg öfter bei diesen Tieren beobachtet worden ist.

Zweifelhaft bleibt es, ob mit den erwähnten Annahmen alle beschriebenen positiven Impfresultate erklärt sind. Die Möglichkeit, daß gelegentlich durch die Impfung eine Infektionsgeschwulst erzeugt wurde, ist um so weniger auszuschließen, als ulzerierte menschliche Tumoren nicht selten eine Fülle unschuldiger Parasiten, auch aus der Klasse der Hefepilze enthalten, deren tumorbildende Fähigkeit im Tierorganismus nicht a priori geleugnet werden kann. In diesen Fällen handelt es sich nicht um eine Geschwulsttransplantation im engeren Sinne, denn nur dann können wir den Beweis der Uebertragbarkeit menschlicher Tumoren auf Tiere für erbracht halten, wenn sich im Anschluß an die Impfung Geschwülste bilden, die strukturell mit dem verimpften Ausgangstumor übereinstimmen. Dieses Resultat ist aber bisher in einwandsfreier Weise nicht erzielt worden.

Von dem, wie es scheint, durchgehenden Gesetz, daß es unmöglich ist, Tumorzellen auf die fremde Species erfolgreich zu übertragen, würde es, wenn sich die Angaben Murphys bestätigen sollten, eine interessante Ausnahme geben, die jedoch theoretisch noch nicht völlig klargelegt ist. Murphy fand nämlich, daß artfremde Geschwülste wie Ratten- und Mäusesarkome, deren Uebertragung auf das Huhn nie gelingt, auf Hühnerembryonen resp. auf die Eihäute erfolgreich geimpft werden können. Es ist sogar eine Züchtung von Ei auf Ei möglich, ohne daß jedoch damit eine Anpassung der Geschwulstzellen an das ausgekrochene Hühnchen erzielt wird. Wohl aber lassen sich die Tumoren nach längerer Eipassage wieder auf die ursprüngliche Species (Ratte oder Maus) ohne Abschwächung der Virulenz zurückimpfen. In einem anderen Zusammenhang werden wir auf diese interessanten Versuche noch zurückkommen.

b) Geschwulsttransplantation auf die gleiche Species.

Hier sind zunächst die Experimente am Menschen zu erwähnen. Obwohl, wie begreiflich, diesen Versuchen außerordentlich enge Grenzen gesetzt sind, reichen die ersten Krebsimpfungen von Mensch auf Mensch doch bis in den Anfang des 19. Jahrhunderts zurück, da Alibert Krebssaft eines Mammacarcinoms auf sich und andere mit völlig negativem Erfolge übertrug. Auch Senn erzielte, wie ich der Arbeit Geisslers entnehme, bei der Implantation eines Hautcarcinoms des Beines in eine Schnittwunde der Wade kein Weiterwachsen des Krebses. Dagegen berichten v. Bergmann, Hahn und Cornil — die Angaben des letzteren beziehen sich auf den Versuch eines ungenannt gebliebenen französischen Chirurgen — über positive Uebertragungsresultate. Schon Virchow hatte den Mitteilungen Hahns, der drei oberflächliche Carcinomknoten der Mamma gegen drei entsprechende gesunde Hautstücke vertauschte und ein Weiterwachsen des Krebses an dem neuen Sitz beobachtete, entgegengehalten, daß dieser Versuch nicht als Infektion, sondern lediglich als Transplantation anzusehen ist. In der Tat entbehren derartige Experimente am Menschen, die nichts weiter als künstlich gesetzte Metastasen darstellen, schon des-

wegen einer wesentlichen theoretischen Bedeutung, weil die Uebertragungen wohl fast ausschließlich auf krebskranke Individuen gemacht werden dürften, und somit dem Einwand, daß die Disposition für das Haften der Geschwulst entscheidend ist, nicht begegnet werden kann. Das gilt freilich nicht für den Fall v. Bergmanns, der den Krebs auf ein der Gangrän verfallenes Bein eines anderen Individuums erfolgreich verpflanzte.

Hinsichtlich der Tiertumoren liegen aus der älteren Literatur Angaben über einen positiven Impferfolg von Klencke & Gouyon vor. Ersterer sah nach Uebertragung eines melanotischen Orbitaltumors einer Stute auf die Conjunctiva und Tränendrüse eines Pferdes in der Bindehaut einen schwarzen Fleck und in der Drüse melanotische Massen auftreten, die angeblich auf Hunde weitergeimpft werden konnten. Diese Beobachtung muß mit derselben Skepsis aufgenommen werden, wie die Gouyons, der über eine gelungene Krebstransplantation von Meerschweinchen auf Meerschweinchen berichtet.

Vielfach wird als erster Impferfolg der von Nowinski angesehen. Nowinski impfte ein medulläres Nasencarcinom eines Hundes sowohl auf entzündete, wie auf normale Hundehaut und erzielte im letzteren Falle unter 15 Impfungen zwei positive Resultate, konnte sogar den einen Impftumor auf eine zweite Generation erfolgreich übertragen. Obwohl die etwas detailliertere Schilderung des histologischen Baues größeres Vertrauen in die Nowinskischen Beobachtungen erweckt, so kann andererseits nicht verschwiegen werden, daß der Fall unter den Uebertragungen echter Carcinome bei Hunden fast isoliert dasteht. Nach Bashford ist es noch gelungen, ein Mammacarcinom des Hundes durch drei Generationen fortzuimpfen. Wehr hat zwar auf den Chirurgenkongressen im Jahre 1888 und 1889 über erfolgreiche Transplantationen eines Carcinoma medullare vaginae berichtet, und dieser Erfolg kann trotz der spontanen Rückbildung der meisten Impfknoten nicht geleugnet werden, die weiteren Erfahrungen, welche später Geissler, Smith und Washbourn und vor allem Sticker hinsichtlich der Uebertragbarkeit von Hundetumoren gemacht haben, lassen die carcinomatöse Natur des Wehrschen Tumors jedoch in hohem Grade zweifelhaft erscheinen. Die von Wehr, Geissler, Sticker, Bashford beobachteten transplantablen Primärgeschwülste, zu denen auch ein weiterer von Nowinski als Myxosarkom angesprochener und erfolgreich weitergeimpfter Tumor gerechnet werden muß, stimmen nämlich darin überein, daß sie am Genitale ihren Sitz haben. Sie werden nicht gar so selten beobachtet und besitzen anscheinend eine nicht geringe Infektiosität, da ihre Uebertragung per coitum namentlich von Powell White festgestellt ist. Sticker, der sie in vielen Generationen fortzüchten konnte, zeigte, daß sie histologisch wie Lymphosarkome gebaut sind. Auch Geissler hat seine ursprüngliche von v. Hansemann schon damals angezweifelte Diagnose auf Carcinom in einer brieflichen Mitteilung an Sticker zurückgezogen. Bei der auffallend leichten Uebertragbarkeit und den Besonderheiten ihres primären Sitzes liegt es nahe, diese Neubildungen nicht als Tumoren sensu strictiori anzusehen, sondern als Infektionsgeschwülste, die vielleicht auf einem Virus beruhen, das mit dem der menschlichen Lues in Analogie zu setzen ist.

Freilich gehen die Ansichten über die Natur dieser Geschwülste noch sehr auseinander. Während Bashford, Murray und Cramer

sie als Granulationsgeschwülste, also als eine Reaktion auf ein lebendes Virus betrachten, und auch v. DUNGERN in dem biologischen Nachweis, daß die auf Füchse übertragenen Lymphosarkome des Hundes aus Fuchszellen bestehen, einen Beweis für ihre parasitäre Aetiologie erblickt, verteidigen neben STICKER auch BEEBE & EWING, CRILE & BEEBE, sowie HUNTER, LAWS und LOEB mit Entschiedenheit die Ansicht, daß es echte Tumoren sind, und daß sich die Impfgeschwülste direkt aus den verpflanzten Zellen entwickeln.

Die erste fast allgemein anerkannte und in der Geschichte der Tumorübertragung daher einen Markstein bildende Krebsübertragung erzielte HANAU bei der Ratte. Er übertrug kleine Stücke einer Drüsenmetastase in die Tunica vaginalis zweier absolut gesunder Ratten und konstatierte bei beiden Tieren nach 7, resp. 8 Wochen eine ausgedehnte Carcinose des Bauchfelles. In Uebereinstimmung mit dem Ausgangstumor handelte es sich um ein typisches verhornendes Plattenepithelcarcinom. Obwohl DUPLAY & CAZIN auch der HANAUschen Beobachtung gegenüber eine bei dem gänzlichen Mißerfolg ihrer eigenen umfangreichen Transplantationsversuche begreifliche Skepsis walten lassen, so hat doch die detaillierte und exakte Beschreibung HANAUS sehr bald die ihr gebührende allgemeine Anerkennung gefunden. Allerdings vergingen noch mehrere Jahre, bis die HANAUschen Versuche in glänzender Weise bei der Maus bestätigt wurden. Zunächst ist nur ein Impferfolg PFEIFFERS mit einem melanotischen Tumor von Maus auf Maus, sowie ein solcher von v. EISELSBERG mit einem Fibrosarkom von Ratte auf Ratte zu erwähnen. Aber erst MORAU gelang es, ein echtes Mäusecarcinom in zahlreichen Generationen systematisch zu züchten und so den Beweis zu erbringen, daß der Impferfolg mit keinen Zufälligkeiten zusammenhing.

Umfangreiche Versuche stellte auch VELICH an, der ein Rattensarkom, das ursprünglich subperitoneal am Oberschenkel gesessen hatte, durch acht Generationen fortimpfen konnte. Die Infektiosität dieses Tumors war eine so große, daß, wie VELICH annimmt, durch Benagen der Geschwulst in zwei Fällen eine Uebertragung auf das Zahnfleisch zustande kam.

Die ausführlichsten Mitteilungen über Rattensarkomtransplantationen verdanken wir LOEB. Im Journ. of Med. Research 1901 beschreibt er ein cystisches, kleinzelliges Rundzellensarkom der Thyreoidea, das er sowohl subkutan als intraperitoneal in 40 Generationen fortpflanzen konnte. Der Tumor ging nur bei Ratten an, zweimal auch bei einem Bastard zwischen weißer und grauer wilder Ratte. In drei unter sechs Fällen gelang es LOEB auch, durch Injektion von Cysteninhalt Tumoren zu erzielen, deren Bau mit dem der Ausgangsgeschwulst vollständig übereinstimmte.

Eine ausgesprochen spindelige Zellform wies ein anderer von LOEB in acht Generationen fortgezüchteter Sarkomstamm auf.

Einen besonders kräftigen Impuls erhielt die experimentelle Geschwulstforschung durch JENSEN, der speziell in Weiterführung der MORAUschen Experimente die transplantablen Mäusecarcinome einem eingehenden Studium unterwarf. Die Bedeutung dieser Arbeiten liegt vor allem darin, daß JENSEN als erster in systematischer Weise biologische Probleme mit Hilfe der Krebsübertragungen zu lösen versuchte.

Der von Jensen selbst in 19 Generationen fortgezüchtete Stamm ist dann an verschiedenen Stellen, so von Borrel, Michaelis, Bashford u. a. weiterkultiviert worden und bildet noch heute in zahlreichen Laboratorien ein vielbenutztes Forschungsobjekt. Von nun an konzentrierte sich das Hauptinteresse an der experimentellen Carcinomforschung auf die transplantablen Mäuse- und neuerdings auch Rattentumoren, zumal sich bald herausstellte, daß die bei diesen Tieren spontan vorkommenden Geschwülste keineswegs so selten sind, als es zunächst den Anschein hatte.

Neben den Arbeiten Jensens haben hauptsächlich die Bemühungen Ehrlichs, die experimentelle Krebsforschung auf die breiteste Basis zu stellen, dazu beigetragen, daß sich die junge Wissenschaft so überraschend schnell und kräftig entwickelt hat. Erst von Ehrlich sind die Forschungsprinzipien aufgestellt und durchgeführt worden, die dann auch in der Hand anderer Autoren, und hier ist vor allen Bashford zu nennen, von reichstem Erfolge gekrönt waren.

Das Material der experimentellen Geschwulstforschung und die Technik der Impfung.

Das der experimentellen Forschung dienende Geschwulstmaterial setzt sich neben den erwähnten Lymphosarkomen des Hundes in der Hauptsache aus malignen Mäuse- und Rattentumoren zusammen. Dazu kommen die vor einiger Zeit von v. Dungern & Coca beschriebenen, auf Kaninchen übertragbaren Spindelzellensarkome des Hasen, die uns noch ausführlicher zu beschäftigen haben, sowie die ganz besondere Verhältnisse aufweisenden Hühnersarkome, deren Kenntnis wir Rous & Murphy verdanken.

Die Züchtung echter Hundeblastome ist, wie bereits erwähnt, bisher nur Bashford bei einem Mammacarcinom in drei Generationen geglückt. Diese vereinzelte Beobachtung ist, obwohl sie zu weiteren Ergebnissen nicht geführt hat, von Wichtigkeit, weil sie zeigt, daß die fortgesetzte Transplantierbarkeit keine ausschließliche Eigenschaft der Ratten- und Mäusetumoren ist. Hiermit werden alle Schlüsse auf prinzipielle Verschiedenheiten letzterer von den Geschwülsten phylogenetisch höherstehender Tiere hinfällig. Dagegen zwingt uns die noch unklare Stellung der sogenannten Lymphosarkome des Hundes, mit einer Verallgemeinerung der bei ihnen gewonnenen Resultate auf die eigentliche Geschwulstlehre vorsichtig zu sein.

Die Mäusetumoren stellen heute, nachdem einmal die Aufmerksamkeit der Züchter auf sie gelenkt ist, keine Seltenheit mehr dar. Sind doch allein am Ehrlichschen Institut im Lauf der letzten zehn Jahre rund 1000 Mäuse mit Spontantumoren zur Beobachtung gelangt. Wenn man nun auch Bashford darin beistimmen muß, daß, wie unter anderem die Zusammenstellung Murrays & Haalands zeigen, fast alle bei Menschen vorkommenden Typen maligner Geschwülste auch bei der Maus angetroffen werden, so ist es doch andererseits fraglos, daß das Gros dieser Tumoren in die Klasse der Adenocarcinome der Mamma gehören, was zuerst von Apolant bewiesen und später besonders von Murray bestätigt worden ist. Der Versuch, diese Neubildungen unter die Endotheliome einzureihen, darf als gescheitert betrachtet werden. Auch die Beobachtung Detons, der bei zwei makroskopisch in direkter Nachbarschaft der Mamma entstandenen

Tumoren mittels der Plattenmodellmethode einen Zusammenhang mit der Brustdrüse nicht nachweisen konnte und ihn daher für diese Fälle leugnet, ist keineswegs beweisend, denn die Mäusemamma stellt, namentlich beim nicht laktierenden Tier, kein scharf begrenztes kompaktes Organ dar, sondern ein Konglomerat teilweise recht isoliert liegender Acini, deren Zusammenhang mit dem Hauptdrüsenkörper histologisch nicht immer klar hervortritt und bei den der Plattenmodellmethode unvermeidlich anhaftenden Fehlern der Feststellung leicht entgehen kann.

Neben zahlreichen derartigen, in ihrem histologischen Typus mannigfach variierenden Adenocarcinomen sind für die experimentelle Forschung besonders noch das am Ehrlichschen Institut gezüchtete Chondrom. sowie das von Bashford, Murray und Haaland beschriebene Plattenepithelcarcinom bedeutungsvoll geworden.

Im Gegensatz zu den Mäusen überwiegen bei den Ratten die bindegewebigen Tumoren erheblich, und zwar sind es hauptsächlich Spindelzellensarkome, die von Bashford, Jensen, Ehrlich u. a. gezüchtet und neuerdings sehr viel, besonders auch von Uhlenhuth zu experimentellen Studien benutzt werden. Von nichtbindegewebigen Rattengeschwülsten ist neben dem berühmten Cancroid Hanaus, das durch seine weiteren Schicksale interessante, von der Mamma ausgegangene Adenocarcinom Lewins, sowie der zuerst als Mischtumor angesprochene, später zu einem reinen Adenocarcinom umgewandelte Tumor von Flexner & Jobling zu nennen.

Für die Transplantation stehen uns im wesentlichen zwei Methoden zur Verfügung, die man als Stückchen- und Breiimpfung unterscheidet. Bei der Stückchenimpfung werden kleine, mit scharfen Instrumenten erhaltene Gewebspartikel entweder auf chirurgischem Wege durch Schnitt und folgende Naht implantiert, oder einfach mittels Troicart an die gewünschte Stelle gebracht. Bei der Breimethode wird der Tumor zunächst mit der Schere oder besonders konstruierten Maschinen, wie z. B. der von Haaland angegebenen, möglichst fein zerschnitten und mit einer Spritze von weiter Kanüleöffnung geimpft. Am Ehrlichschen Institut wird der Brei vor der Impfung stets noch im Glasmörser ohne jeden Zusatz zu einer möglichst homogenen Masse zerstampft und dann mittels Pasteurscher Kapillaren übertragen.

Man hat dieser Methode den doppelten Vorwurf gemacht, daß die Impfdosis nicht genau zu bestimmen ist, und daß durch die Prozedur des Zerstampfens die Zellen in unkontrollierbarer Weise geschädigt werden. Der erstere Einwand ist für die Fälle, in denen es auf sehr exakte Dosierung namentlich winziger Mengen ankommt, berechtigt, spielt jedoch bei den lediglich der Züchtung der Stämme dienenden Impfungen, wie das überraschend gleichmäßige Wachstum unserer Tumoren innerhalb einer Serie beweist, keine wesentliche Rolle. Der zweite Einwand wird jedoch nach meiner Ueberzeugung ungebührlich überschätzt. Lebende Zellen besitzen, worauf auch neuerdings Bruschettini und Barlocco hinweisen, eine sehr bedeutende Widerstandskraft gegen mechanische Insulte. Einen eklatanten Beweis hierfür liefert die vielfältig von mir gemachte Erfahrung, daß fein zerstampfter Brei, der zur Erzielung einer noch größeren Homogenität zu bestimmten Zwecken durch ein feinstes Drahtsieb unter minutenlangem Rühren mit einem dicken Glasstab hindurchgepreßt wurde, vorzügliche Impfresultate gibt. Der große

Vorteil derartiger Emulsionen besteht in der denkbar größten Homogenität, die auf keinem andern Wege zu erzielen ist. Die bessere Impfausbeute, die unter anderem Bashford und Gierke mit schwer übertragbaren Spontantumoren gegenüber Ehrlich erzielt haben, beruht entschieden weniger auf einer besseren Impfmethode, als, wie wir sogleich sehen werden, auf einer größeren Anzahl der geimpften Tiere. Nur in den Fällen, in denen eine Resorption des Impfmaterials möglichst vermieden werden soll, verdient die Stückchenimpfung den Vorzug.

Ueber die Impfausbeute im allgemeinen.

Aus den in die Augen springenden Impferfolgen, die man in den letzten Dezennien mit den Mäuse- und Rattengeschwülsten erzielt hat, ist mehrfach der Schluß gezogen worden, daß es sich hier nicht um gewöhnliche, mit denen des Menschen vergleichbare Tumoren handeln könne, sondern um besondere, leicht transplantable Formen, für die bei größeren Tieren ein eigentliches Analogon fehlt. Es dürfte daher zunächst von Interesse sein, die Impfausbeute spontan entstandener Mäuse- und Rattentumoren zu betrachten.

Nach den sehr reichen, in den letzten Jahren hierüber gesammelten Erfahrungen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß unter sonst gleichen Impfverhältnissen weitgehende, offenbar von der Natur der betreffenden Tumoren abhängige Differenzen bestehen. Ehrlich vertrat seinerzeit auf Grund der an seinem Institut erzielten Resultate den Standpunkt, daß nur ein relativ geringer Prozentsatz der Spontantumoren überhaupt transplantabel sei, und daß insbesondere die sehr regelmäßig acinös gebauten und hämorrhagischen Geschwülste eine minimale, fast gleich Null zu setzende Ausbeute geben. Gegen diese Sonderstellung der hämorrhagischen Tumoren ist mehrfach Opposition gemacht worden, da es zahlreichen Autoren, wie Bashford, Gierke, Murray neuerdings gelang, auch bei ihnen in der Mehrzahl positive Impfresultate zu erhalten. So berichtet Murray, daß von 71 transplantierten Tumoren nur 16 nicht angingen, und daß die höchste Ausbeute bei einem hämorrhagischen Tumor 30 Proz. betrug. Gierke erhielt bei der Transplantation von 35 hämorrhagischen Primärtumoren eine Gesamtausbeute von 187 Impfgeschwülsten (in einer Anmerkung erhöht sich die Zahl der geimpften Tumoren auf 47, von denen 38 transplantabel waren), also über 6,5 Proz. Doch bemerkt er ausdrücklich, daß im einzelnen die Impfausbeute beträchtlich schwankt, und daß auch solche Tumoren als positiv gerechnet sind, die noch nicht 1 Proz. Verpflanzungsziffer haben.

Der Hauptgrund für die von den Ehrlichschen abweichenden Resultate dieser Autoren scheint mir, wie schon bemerkt, in der beträchtlich größeren Zahl von Tieren zu liegen, auf die der Einzeltumor übertragen wurde. Gierke impfte seine 35 Primärtumoren auf gegen 4000 Mäuse, Bashford und Murray ihr Plattenepithelcarcinom auf 156 Tiere. Demgegenüber wurden früher am Ehrlichschen Institut Primärtumoren selten auf mehr als 30 Mäuse übertragen, und nur einmal wurden 100 Tiere geimpft mit 6 positiven Erfolgen. Aus der in diesem letzteren Fall zu konstatierenden Verteilung der Tumortiere über die Serie ergab sich aber ohne weiteres, daß bei Impfung von nur 30 Tieren der Tumor leicht als nicht überimpfbar hätte verzeichnet werden können. Jedenfalls zeigen auch

die erweiterten Erfahrungen der Neuzeit, daß eine sehr hohe Impfausbeute von über 50 Proz., wie sie bei der ersten Verimpfung des Ehrlichschen Chondroms, sowie gelegentlich auch von anderen (Michaelis) beobachtet wurde, zu den Seltenheiten gehören, und daß im Durchschnitt die Virulenz der primären Mäusetumoren nicht sehr hoch veranschlagt werden darf. Bei Ratten bestehen, obwohl hier nicht so reiche Erfahrungen vorliegen, ganz analoge Verhältnisse.

Es erscheint somit nicht berechtigt, allein aus der Tatsache der Transplantierbarkeit zwischen den Mäuse- und Rattentumoren einerseits und denen größerer Tiere resp. des Menschen andererseits eine prinzipielle Differenz aufzustellen. Schon aus äußeren Gründen ist es ganz unmöglich, bei größeren Tieren Transplantationen in einer Anzahl auszuführen, die ein vergleichendes Urteil gestattet, und es muß zum mindesten sehr fraglich bleiben, ob bei entsprechenden Erfahrungen an größeren Tieren eine so scharfe Scheidung in der Uebertragbarkeit des Carcinoms von Individuum auf Individuum aufrecht erhalten werden kann, wie es auf Grund der bisher vorliegenden Tatsachen den Anschein hat.

Steigerung und Schwankungen der Virulenz.

Das erste Angehen eines transplantierten Spontantumors gibt zwar noch keine absolute Gewähr dafür, daß derselbe in einem Stamm weitergezüchtet werden kann, da zuweilen in der zweiten, dritten, oder einer noch späteren Generation der Impferfolg ausbleibt. Es handelt sich bei derartigen in der Literatur vielfach verzeichneten Fällen um Geschwülste, die von Anfang an eine schlechte Impfausbeute aufwiesen. Zuweilen gelingt es jedoch, den Impferfolg künstlich zu bessern. Ehrlich hat das Verdienst, gezeigt zu haben, daß man durch sorgfältige Auswahl der am besten wachsenden Impftumoren in vielen, wenn auch nicht allen Fällen, die Virulenz erheblich, ja zuweilen ad maximum steigern kann. Diese Steigerung der Wuchskraft dokumentiert sich nicht nur in einer stetigen Zunahme der Impfausbeute, sowie gelegentlich, wie in einem Fall von Flexner & Jobling, in vermehrter Metastasenbildung, sondern auch in einem schnelleren Wachstum der einzelnen Geschwulst selbst, die häufig schon innerhalb weniger Wochen die Größe einer Pflaume erreicht und nicht selten in $1^1/_2$—2 Monaten Geschwülste bildet, deren Gewicht dem der Maus mindestens gleichkommt. Die Steigerung der Virulenz kann allerdings nicht bei allen Stämmen erzielt werden, sie blieb unter dem Ehrlichschen Material fast gänzlich aus bei dem Stamm, der sich von dem Spontantumor einer grauen Maus ableitet und vorzugsweise auf grauen Mäusen weitergezüchtet wird. Die Wuchskraft dieses in etwa 25 Proz. der Impfungen angehenden Tumors ist eine so geringe, daß erst in $^1/_2$—$^3/_4$ Jahr Tumoren von der Größe einer Kirsche entstehen.

Die maximale Steigerung der Proliferationsenergie ist nicht nur an sich ein interessantes biologisches Phänomen, sondern auch die notwendige Vorbedingung für ein erfolgreiches experimentelles Arbeiten. Denn wie der Bakteriologe, um mich des von Ehrlich gebrauchten Vergleiches zu bedienen, diejenigen Bakterienstämme zum Arbeiten bevorzugen wird, die jedes Tier töten, so werden auch die

Chancen eines experimentellen Erfolges bei denjenigen Tumorstämmen am besten sein, die eine maximale Impfausbeute ergeben.

Fast von allen Forschern, die über größere eigene Erfahrungen verfügen, ist das Phänomen der Virulenzsteigerung bestätigt worden. Sicherlich stellt es das gewöhnliche Verhalten der überhaupt züchtbaren Stämme dar. Der umgekehrte Prozeß einer stetigen Virulenzabnahme bis zum eventuell völligen Eingehen des Stammes, der von Velich, Morau und Loeb teils bei Mäusen, teils bei Ratten beobachtet wurde, beruht, wie der letztere Autor richtig vermutet, auf sekundärer Infektion und hat nichts mit einer Aenderung vitaler Eigenschaften zu tun. Andererseits darf man sich nun aber die Angangsziffer nichtinfizierter, längere Zeit gezüchteter Stämme nicht als eine unveränderliche Größe vorstellen, da zahlreiche, im einzelnen nicht immer bestimmbare Faktoren, die mit Tumorimpfungen notwendigerweise verknüpft sind, wie die Menge des eingeführten Geschwulstbreies, der Grad der Zerkleinerung, die zufällige Beimischung nekrotischer Partien etc. die Resultate wesentlich variieren können. Nach Bashford sollen diese Aenderungen vielfach periodisch auftreten und in den regelmäßigen Schwankungen der Impfausbeute ihren Ausdruck finden, die ihrerseits kurvenmäßig darstellbar und für die einzelnen Stämme charakteristisch seien. Die zahlreichen Bestätigungen, welche die Bashfordschen Angaben von anderen Seiten erfahren haben, sind viel zu allgemein gehalten, um den Einwurf zu entkräften, daß es sich bei dem Phänomen nicht, wie Bashford glaubt, um ein bedeutungsvolles biologisches Gesetz, sondern um zufällige Schwankungen handele, die bei der Summe der für erfolgreiche Tumorimpfungen maßgebenden Faktoren begreiflich sind. Ohne uns den von Calkins geäußerten theoretischen Bedenken gegen die Bashfordsche Deutung anzuschließen, da uns die Zurückführung der periodischen Kurven auf rhythmische Vitalitätsveränderungen supponierter Parasiten undiskutierbar erscheint, müssen wir doch betonen, daß wir uns niemals völlig von der Gültigkeit des Bashfordschen Gesetzes haben überzeugen können. Auch Tyzzer hält es nicht für bewiesen, daß die Wachstumsvariationen innerhalb eines Tumorstammes von immanenten Eigenschaften der Geschwulstzellen abhängen.

Die histologisch wahrnehmbaren Tumorvariationen.

Den biologischen Aenderungen der Tumorstämme entsprechen nicht selten auch solche des histologischen Baues. Am deutlichsten treten diese Verhältnisse bei den epithelialen Mäusetumoren hervor. Auf Grund eines eingehenden Studiums von jetzt rund 1000 Primärgeschwülsten kann ich es als Tatsache hinstellen, daß dieselben in ihrer erdrückenden Mehrzahl eine ausgesprochene Neigung zum acinösen Bau besitzen. Derselbe kann sich auch in den ersten Impfgenerationen noch eine Zeitlang erhalten. Früher oder später macht er jedoch andern Typen Platz, und zwar den alveolären, plexiformen, papillären oder spaltenbildenden Carcinomen. Welche dieser Formen vorherrscht, hängt teils von immanenten Eigenschaften der Zellen, teils von den Resistenzverhältnissen des Impftieres ab. Letzteren Faktor glaubte ich deswegen nicht ausschalten zu dürfen, weil ich mich in einigen Fällen davon überzeugen konnte, daß ein über 50 Generationen als plexiformes Carcinom gezüchteter Tumor plötzlich bei

einer Anzahl partiell immuner Tiere einen evident acinösen Bau erkennen ließ. Murray hat diesen sicherlich nur unter besonderen, noch nicht genau zu definierenden Bedingungen zustandekommenden Strukturwechsel nicht bestätigen können und beschreibt das gelegentliche Auftreten eines acinösen Baues als den histologischen Ausdruck der soeben besprochenen biologischen Vitalitätsschwankungen, eine Anschauung, der ich auf Grund meiner Erfahrungen nicht beipflichten kann.

Wichtiger aber als diese noch nicht spruchreifen Fragen ist die allmähliche Entstehung eines Sarkoms bei fortgesetzten Carcinomimpfungen. Der sehr interessante Prozeß ist zuerst von Ehrlich und Apolant in drei Fällen beobachtet und von zahlreichen Autoren, wie Loeb, Bashford, Haaland, Russell, Liepmann, Stahr, Clunet, sowie von Lewin bei der Ratte bestätigt worden.

Bei allen individuellen Verschiedenheiten der bisher beobachteten Fälle spielt sich der Prozeß doch stets in der Weise ab, daß das zunächst sehr spärliche Stroma stark wuchert, zellreich wird und vollkommen die Eigenschaften des Sarkoms annimmt. Dadurch, daß die epithelialen Nester und Balken nun nicht mehr von gewöhnlichem Stroma, sondern von richtigem Sarkom umgeben sind, erhält dieses Uebergangsstadium den Charakter einer Mischgeschwulst, und zwar speziell derjenigen Form, die v. Hansemann bei Menschen als Carcinoma sarcomatodes beschrieben hat. Zeigen sich schon in den bisher bekannt gewordenen Fällen Differenzen hinsichtlich der Struktur, indem bald ein Spindelzellen-, bald ein dem Rundzellentypus sich näherndes polymorphzelliges Sarkom gebildet wird, so trägt vollends hinsichtlich des Zeitpunktes, in dem der Prozeß beginnt, sowie auch in der Schnelligkeit, mit dem er abläuft, fast jede Beobachtung ihr individuelles Gepräge. Loeb beobachtete schon in der ersten Generation einen Mischtumor und in der zweiten ein Reinsarkom. In einem unserer Fälle trat das Sarkom erst in der 68. Generation auf und verdrängte in zwei weiteren Generationen das bisher rein fortgezüchtete Carcinom vollständig. In einem andern Falle sahen wir die Mischgeschwulst sich in der zehnten Generation entwickeln und über viele Monate in mehr als 20 Impfgenerationen als solche bestehen bleiben. Schließlich wurde aber auch hier die carcinomatöse Komponente dauernd überwuchert.

Es kann im allgemeinen als Regel gelten, daß der geschilderte Prozeß in der Bildung eines Reinsarkoms sein definitives Ende findet. Einer der Ehrlichschen Stämme hat augenblicklich die 305. Generation erreicht. Davon entfallen über 230 Generationen auf das Sarkomstadium, das in dieser Zeit keinerlei Veränderungen mehr erlitten hat. Auf die sich schon hieraus ergebende höhere Vitalität der Sarkomzellen darf wohl auch aus den Versuchen Haalands geschlossen werden, die die Möglichkeit zeigten, durch geeignete Erwärmung des Impfbreies eine schnellere Reinigung der Mischgeschwulst vom carcinomatösen Anteil herbeizuführen. Vor allem wies aber Apolant nach, daß bei einer Mischung von Carcinom und Sarkom nur letzteres zur Entwickelung gelangt, und daß es, um ein annähernd gleiches Wachstum beider Komponenten und damit eine Mischgeschwulst zu erhalten, notwendig ist, die Virulenz des Sarkoms durch intensive Kälteeinwirkung vor der Impfung zu schädigen.

Andererseits hat jedoch Stahr die interessante Beobachtung gemacht, daß nach anfänglicher Sarkombildung schließlich doch wieder das Carcinom das Uebergewicht gewann und der Prozeß als Reincarcinom endete. Aus den in einer Anmerkung angeführten Beobachtungen Lubarschs ergibt sich eine offenbar auf individuellen Verhältnissen beruhende Verschiedenheit in dem Ueberwiegen der einen oder andern Komponente. Obwohl Ehrlich und Apolant derartige Verschiedenheiten nicht in dem Grade wie Lubarsch beobachtet hatten, machten sie doch schon seinerzeit darauf aufmerksam, daß die Disposition des Impftieres für Bindegewebsproliferationen als ein, wenn auch nicht auf die Dauer entscheidender Faktor bei dem Prozeß in Betracht kommt.

Offenbar ist auf derartige individuelle, nicht die ganze Impfserie gleichmäßig betreffende Verhältnisse auch die Beobachtung Higuchis zurückzuführen, der ein Alveolarcarcinom in der ersten Impfgeneration zu einem Spindelzellensarkom, in der zweiten wieder zu einem Carcinom, und dann von der dritten ab dauernd zu einem Sarkom sich hat umbilden sehen.

Die Entwickelung eines Reincarcinoms aus einem Mischtumor hatten übrigens auch Flexner & Jobling bei der Ratte beobachtet und Beneke berichtete auf der Tagung der Pathologen in Kiel über eine ähnliche Beobachtung beim Menschen. Auch Coenen deutet den von ihm beschriebenen Fall als primäres Sarkom mit sekundärer Carcinomentwickelung, während die viel zitierte Beobachtung Schmorls (anfängliches Thyreoidea-Adenom mit Umwandlung in Carcinoma sarcomatodes und Ausgang in Reinsarkom) sowie die Mitteilungen von Forssner, ferner die von v. Hansemann und Lippmann, die in einzelnen oder selbst allen Metastasen der den Typus des Carcinoma sarcomatodes repräsentierenden Mischgeschwulst eine durchweg sarkomatöse Struktur antrafen, in vollkommener Analogie zu der gewöhnlich bei Mäusen beobachteten Sarkomentwickelung stehen.

Die nächstliegende Erklärung des eigentümlichen Prozesses, daß das sekundär aufgetretene Sarkom auf einen schon in der Primärgeschwulst vorhandenen Keim zurückzuführen wäre, der Ausgangstumor also schon eine Mischgeschwulst darstellte, wurde zwar von v. Hansemann & Schlagenhaufer als wahrscheinlich angenommen, ist jedoch bis in die neueste Zeit von allen Autoren im Anschluß an Ehrlich & Apolant als mit den Tatsachen in Widerspruch stehend zurückgewiesen worden. Ebensowenig kann einer metaplastischen Umwandlung der einen Zellart in die andere das Wort geredet werden. Wenn meine Mitteilungen über die eigentümlichen strukturellen Veränderungen des im Ehrlichschen Institut gezüchteten Geschwulststammes 11 durchaus nicht in meinem Sinne mehrfach als Beweis für eine echte Metaplasie aufgefaßt wurden, da die Zellen eine ausgesprochene Neigung zu spindliger Formation angenommen hatten, so kann ich heute betonen, daß diese Erscheinung im weiteren Verlauf wieder schwand, und der rein adenocarcinomatöse Charakter der Geschwulst wieder zur vollen Geltung kam.

Ehrlich & Apolant vertraten von Anfang an den Standpunkt, daß der erste Anstoß zur sarkomatösen Umwandlung des Stromas von den chemisch irgendwie veränderten Krebszellen selbst ausgeht. Daß die Krebszelle ganz allgemein auf die Bildung des Stromas bestimmenden Einfluß ausübt, ist eine besonders aus der strukturellen Uebereın-

stimmung der Metastasen mit den Primärtumoren sich ergebende feststehende Tatsache. Ebenso aber, wie das Stroma der Metastase nicht von verschleppten Zellen, sondern von den lokal vorhandenen bindegewebigen Elementen abzuleiten ist, ebenso wird nach JENSEN, BASHFORD u. a. das Stroma der Impfkrebse vom Wirtstier geliefert. Die transplantierten Bindegewebszellen gehen vollkommen zugrunde. Hieraus ergibt sich die wichtige Tatsache, daß die Sarkomzelle nicht von zelligen Elementen des durch Generationen fortgezüchteten Tumors abstammt, sondern unter dem chemischen Einfluß von Geschwulstzellen aus normalen Körperzellen entstanden ist. Mithin sind diese Sarkome experimentell erzeugte neue Geschwülste. Ist freilich die spezifische Umwandlung der Bindegewebszelle in die Sarkomzelle erfolgt, so muß letztere infolge ihrer gesteigerten Vitalität bei der Transplantation nicht mehr zugrunde gehen. Vielmehr verhält sie sich jetzt wie die Carcinomzelle und läßt sich von nun ab ebenfalls in Generationen fortzüchten.

Ueber die Art der supponierten chemischen Umwandlung der Krebszelle lassen sich zurzeit nicht einmal Vermutungen aufstellen. In den Fällen von EHRLICH & APOLANT schien der Prozeß mit einer wahrnehmbaren Steigerung der Proliferationsenergie eingeleitet zu werden, ein Verhalten, das neuerdings auch LEWIN beobachtet hat; indessen haben die Erfahrungen von HAALAND, STAHR und CLUNET gezeigt, daß dies nicht immer der Fall ist, und daß im Gegenteil der Beginn der Sarkomentwickelung auch in eine Phase abnehmender Carcinomvirulenz fallen kann.

Eine wertvolle Bestätigung hat die EHRLICH-APOLANTsche Theorie durch eine sehr interessante Beobachtung LEWINS erhalten. Dieser Autor publizierte einen Fall von typischem Brustdrüsencarcinom der Ratte, das im Laufe der Verimpfungen eine doppelte Veränderung aufwies, nämlich erstens, wie schon erwähnt, die Entwickelung eines Sarkoms in der bei Mäusen beschriebenen Weise und zweitens diejenige eines Cancroids mit typischen Verhornungen. LEWIN akzeptiert die EHRLICHsche Hypothese in vollem Umfange, da es keine Schwierigkeiten macht, anzunehmen, daß die von den ursprünglichen Carcinomzellen produzierten Reizstoffe die ihnen benachbarten Epidermiszellen in gleicher Weise wie das benachbarte Bindegewebe zu vermehrter und schließlich maligner Proliferation anregen.

Ob der seinerzeit von LEWIN beobachtete Fall, in dem bei einem Hunde nach Uebertragung eines sehr virulenten menschlichen Carcinoms sarkomähnliche transplantable Tumoren auftraten, analog zu erklären ist, muß vorläufig unentschieden bleiben. Dagegen liegen aus allerjüngster Zeit zwei Beobachtungen vor, die wohl im EHRLICHschen Sinne gedeutet werden könnten. LEWIN hat bei Ratten und STICKER bei Hunden über die Entstehung von Carcinomen nach Sarkomimpfungen berichtet. Auffallenderweise ist ersterer im Widerspruch mit seinen früheren Anschauungen jetzt geneigt, die Beobachtung im parasitären Sinne zu deuten, ohne meiner Ansicht nach auch nur einen Wahrscheinlichkeitsbeweis hierfür zu erbringen. Von großer Bedeutung erscheinen mir in diesem Zusammenhange die mit der LEWINschen Auffassung schwer in Einklang zu bringenden Ausführungen SCHMORLS über die osteoplastischen Carcinome auf der Kieler Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1908. SCHMORL führt in Uebereinstimmung mit der EHRLICHschen Anschauung die

Knochenneubildung auf von den Krebszellen ausgehende Reizstoffe zurück und deutet in gleichem Sinne einen überaus interessanten, von Reichmann ausführlich besprochenen Fall, in dem die Knochenmetastasen eines Prostatacarcinoms fast durchweg zur Bildung von Osteochondrosarkomen geführt hatten, die innig mit den Carcinomzellen vermischt waren.

Durchaus unstatthaft erscheint es mir, aus den bisher in dieser Richtung gemachten experimentellen und pathologisch-anatomischen Erfahrungen irgendwelche Schlüsse auf die parasitäre Aetiologie des Krebses zu ziehen.

Die Resultate variierter Transplantationsversuche.

Bei der Leichtigkeit, mit der sowohl Sarkome wie Carcinome auf Mäuse und Ratten zu transplantieren sind, lag es nahe, durch Modifikation der Impfung die Bedingungen schärfer zu präzisieren, unter denen die Uebertragung erfolgreich ist. Derartige Versuche schienen um so gebotener zu sein, als sie nicht nur einen tieferen Einblick in die Lebensfähigkeit der Tumorzellen gewähren, sondern auch bis zu einem gewissen Grade die Lösung der Aetiologiefrage zu fördern imstande sind. Genauere Angaben über diese Punkte verdanken wir vor allem Jensen und Loeb.

Von besonderem Interesse ist zunächst der Einfluß der Temperatur. Jensen berichtet hierüber bei seinem Carcinomstamm folgendes: Der ausgeschnittene Tumor hielt ein 24-stündiges Verbleiben bei 37⁰ nicht aus; dagegen zeigte er sich bei Zimmertemperatur bis zu 12 Tagen und bei 1—3⁰ C sogar bis zu 18 Tagen transplantabel, Zahlen, aus denen sich, wie der Autor beifügt, ergibt, daß die Lebenszähigkeit der Tumorzellen etwas geringer ist, als diejenige normalen Epithels. Ferner bemerkt Jensen, daß eine 10 Minuten lange Einwirkung von —10⁰ den Tumor nicht abtötet, wohl aber eine 30 Minuten lange. Selbst eine Temperatur von —18⁰ wird 5 Minuten hindurch vertragen, während noch niedrigere Kältegrade stets abtötend wirken. Sehr viel empfindlicher als gegen die niedrigen Temperaturen sind die Carcinomzellen gegen die höheren. Eine 5 Minuten lange Einwirkung von 47⁰ C tötet die Zellen mit Sicherheit ab, während der Tumor nach ebenso langer Einwirkung von 46⁰ noch transplantabel ist. Im Anschluß hieran sei erwähnt, daß, wie Jensen fand, auch der Einfluß des Finsenlichtes auf die Geschwulstzellen ein ziemlich intensiver ist, indem bei einem 0,2 mm dicken Geschwulststück eine 1—2 Minuten lange Bestrahlung von zwei Seiten genügte, um die Zellen zum Absterben zu bringen. Allerdings ist diese Wirkung außerordentlich von der Dicke des betreffenden Stückes abhängig, da 1 mm dicke Tumorstücke selbst nach 1-stündiger Bestrahlung noch erfolgreich überimpft werden konnten.

Die Angaben Loebs bei Rattensarkom stimmen im allgemeinen mit denen Jensens überein. Ein 12 Stunden bei Zimmertemperatur im toten Tier verbliebener Tumor ging bei zwei von drei Impfungen an. Eine 5-tägige Einwirkung von 3—4⁰ tötet die Sarkomzellen nicht ab, während die Impfung nach 1—28-tägigem Aufenthalt bei 10⁰ stets negativ verlief. Auch Loeb konstatierte eine erheblich deletärere Einwirkung höherer Temperaturen. 43—44⁰ werden 40 Minuten lang vertragen, bei höheren Temperaturen erfolgt das Ab-

sterben der Zellen schon nach 30 Minuten. Auch in den Fällen, in denen es nicht zu direktem Absterben der Geschwulst kommt, macht sich der schädigende Einfluß dieser Temperaturen darin bemerkbar, daß die Tumoren später anzugehen scheinen und sich überhaupt langsamer entwickeln.

Sticker gibt an, daß die Zellen seiner Hundesarkome durch einen 24-stündigen Aufenthalt im gewöhnlichen Eisschrank in keiner Weise geschädigt wurden. Eine gleich lange Einwirkung von —14° schwächte sie in ihrer Vitalität ab, ohne sie abzutöten. Eine 30-tägige Aufbewahrung bei —13° verhinderte die Transplantationsmöglichkeit dagegen vollständig. Die Tumoren von Hertwig & Poll waren nach 5—20-tägigem Aufenthalt im Eisspind bei 0—2° noch transplantabel, bei längerem unter Null nicht mehr. Uhlenhuth & Weidanz konstatierten bei einem Tumor von 50 Proz. Impfausbeute ein Sinken auf 40 Proz. nach 25 Minuten langer Erwärmung auf 45° und völlig negatives Impfresultat nach ebenso langer Erwärmung auf 56°, während eine mehrtägige Einwirkung der Temperatur einer Eis- und Kochsalzmischung die Verimpfbarkeit nicht aufhob.

In allen diesen Angaben ist die Grenze der konservierenden Eigenschaften niederer Temperaturen für gewisse hochvirulente Tumoren sicher nicht erreicht, da Ehrlich wiederholt das Wachstum von Geschwülsten beobachtet hat, die 48 Stunden bei 25—30° unter Null sich befunden haben. Ja, es gelang ihm sogar, allerdings nur einmal unter 60 Impfungen mit einem Carcinom, das volle zwei Jahre bei 8—12° unter Null aufbewahrt war, einen Tumor zu erzielen. Da in diesem Fall weder beim Einfrieren noch beim Auftauen irgendwelche Vorsichtsmaßregeln ergriffen wurden, so muß es zweifelhaft bleiben, ob selbst hiermit schon die Grenze der Konservierungsmöglichkeit erreicht ist.

Sogar der Temperatur der flüssigen Luft vermögen Tumorzellen begrenzte Zeit Widerstand zu leisten. Nach halbstündiger Einwirkung derselben haben Moore & Walker ein Ehrlichsches Carcinom und Moore & Wakelin Barratt den Jensenschen Tumor noch erfolgreich impfen können. Gaylord berichtet über positive Erfolge nach analoger Einwirkung durch 40 und 80 Minuten, ja die Zellen des Ehrlichschen Chondroms wurden sogar durch einen 3-tägigen Aufenthalt bei der Temperatur der flüssigen Luft nicht völlig abgetötet, wenngleich das Wachstum unter diesen Verhältnissen sehr retardiert war und eine gewisse Grenze nicht überschritt. Nach Clowes & Baeslack ist der Effekt einer mäßigen Erwärmung auf 37—41° verschieden, je nachdem es sich um schwach- oder starkvirulente Tumoren handelt. Letztere werden durch die höhere Temperatur geschwächt, erstere dagegen zu lebhafterer Proliferation angeregt. White & Loeb machen neuerdings darauf aufmerksam, daß Wachstumsenergie und Latenzperiode ein sehr feines Reagens auf den zellschädigenden Einfluß der Wärme darstellen.

Eine zweite Versuchsreihe suchte direkt die Frage zu entscheiden, ob der Erfolg der Transplantation an die Intaktheit der Zellen gebunden ist. Uebereinstimmend wird diese Frage von Jensen, Loeb, sowie Flexner & Jobling in absolut positivem Sinne beantwortet. Ein feines Zerreiben des Tumors mit Kieselgur, oder einfaches Zerquetschen im Mörser mit folgender Filtration durch feine Gaze genügte, um die Verimpfbarkeit fast gänzlich aufzuheben.

Vollends negativ verlief die Impfung nach Filtration durch ein Berkefeldfilter. Auch Sticker beobachtete bei den Hundesarkomen, daß mechanisches Verreiben der Tumormasse mit Seesand, sowie Filtration durch Kieselgurfilter und Porzellankerzen die Transplantationsmöglichkeit aufhob.

Ein in dieser Beziehung völlig abweichendes Verhalten zeigen allein die offenbar eine besondere pathologische Stellung einnehmenden Hühnersarkome, über die in neuerer Zeit Rous zum Teil in Gemeinschaft mit Murphy & Tytler berichtet hat. Nach ihren Angaben entwickeln sich zwar die Impfgeschwülste bei der gewöhnlichen Uebertragung aus den geimpften Zellen, die Möglichkeit des Angehens ist jedoch auch bei Verwendung eines durch ein Berkefeldfilter filtrierten zellfreien Materials gegeben. Freilich ist das Wachstum unter diesen Umständen bei gleichzeitiger Verlängerung der Latenzperiode stark retardiert. Auch ist es zweckmäßig, den Impfboden durch Diatomeenerde in einen Reizzustand zu versetzen. Immerhin erscheint der Schluß, daß diese Tumoren auf einem filtrierbaren lebenden Virus beruhen, berechtigt. Ganz neuerdings hat Tytler dieselben Verhältnisse bei einem transplantablen Osteochondrosarkom des Huhns beschrieben.

Eine sehr schwere, die Uebertragung ausschließende Zellschädigung stellt die Eintrocknung dar, selbst wenn dieselbe nur unvollkommen an der Luft stattfindet.

Endlich seien noch kurz die in der angewandten Technik wohl nicht ganz einwandfreien Versuche mit einer chemischen Beeinflussung der Tumorzellen erwähnt. So konstatierte Jensen, daß 5 Minuten langer Kontakt mit einer $^1/_4$-proz. Karbollösung abtötend wirkt, mit einer $^1/_8$-proz. dagegen nicht. Kaliumcyanid hat nach Loeb in einer Verdünnung von 1:700 bis 1:1000 der Normallösung einen entschieden hemmenden Einfluß auf das Geschwulstwachstum. Eine 17—24-stündige Konservierung in Glyzerin wirkt nicht absolut tötend. Clowes gibt an, daß einstündige Einwirkung von Sublimat 1:3500 die Entwickelung von Tumoren nicht verhindert; erst eine Konzentration von 1:2000 tötet ebenso wie Quecksilberjodid 1:2000 bis 1:2500 mit Sicherheit ab. Sein virulenter Brooklyntumor zeigte nach Einwirkung von Kaliumcyanid 1:250 der Normallösung noch 100 Proz. Ausbeute und ging, ebenso wie Jensens Tumor, selbst nach 1:100 der Normallösung noch an.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die in den Angaben der Autoren zutage tretenden Differenzen zum Teil auf der biologischen Verschiedenheit der Tumoren beruhen. Das Vorhandensein derartiger Differenzen wurde von Haaland im Ehrlichschen Institut direkt nachgewiesen. Bei einer Mischgeschwulst von Carcinom und Sarkom konnte er die Carcinomkomponente durch $^1/_2$- bis 1-stündiges Erhitzen auf 44^0 vollkommen eliminieren und ein Reinsarkom erzielen. Die durch Erwärmen zustandekommende Zellschädigung äußert sich sowohl in einer Herabsetzung der Impfausbeute, als in einer Verminderung der Wuchsenergie bei Verlängerung der Latenzzeit zwischen Impfung und beginnender Tumorbildung. Derselbe Autor konnte aber auch bei der einzelnen Sarkomzelle mikroskopische Schädigungen nachweisen, die sich hauptsächlich in einer bemerkenswerten Polymorphie des Zelleibs nebst einer Aufblähung, Lappung und Einschnürung der Riesenkerne, sowie in dem

Auftreten echter Riesenzellen dokumentierte. Die durch die Einwirkung abnormer Temperaturen bedingte Schädigung kann aber noch in einem anderen biologisch interessanten Phänomen zum Ausdruck kommen. Vor Jahren führten Ehrlich & Apolant den Nachweis, daß, wenn man den Brei von Mäusesarkom und -carcinom vermischt impfte, die neu entstandenen Geschwülste die Form des Carcinoma sarcomatodes annahmen, d. h. einer Geschwulst, die als ein Carcinom mit sarkomatösem Stroma bezeichnet werden kann. Als ich diese Versuche einige Jahre später wiederholte, entstand zu meiner Verwunderung keine Mischgeschwulst, sondern ein Reinsarkom, und zwar deswegen, weil die letztere Tumorform in der Zwischenzeit eine viel beträchtlichere Steigerung ihrer Wuchsenergie erfahren hatte, als das Carcinom, das von vornherein vollständig überwuchert wurde. Ich versuchte nun dadurch einen Ausgleich der Virulenz und damit die Mischtumorform wieder zu erzielen, daß ich die virulentere Komponente, also das Sarkom, vor der Impfung niedrigen Kältegraden aussetzte, die wegen ihrer schonenderen Wirkung für derartige Versuche empfehlenswerter sind als hohe Temperaturen. Der Erfolg war ein vollkommener, da in der Tat durch einen etwa 7-tägigen Aufenthalt des Sarkoms bei —10° ein Virulenzausgleich mit dem Carcinom erreicht und mit der Impfung einer Breimischung ein echtes Carcinoma sarcomatodes erhalten werden konnte.

Die natürliche Geschwulstimmunität.

Es kann nicht scharf genug betont werden, daß unter der sogenannten Geschwulstimmunität ausschließlich die Resistenz des Organismus gegen das Angehen von Tumorimpfungen zu verstehen ist, ein Zustand, der mit der Frage der spontanen Geschwulstgenese zunächst nichts zu tun hat. Eine scharfe Trennung dieser beiden Formen ist deswegen von fundamentaler Bedeutung, weil die Bedingungen für eine erfolgreiche Uebertragung von Tumorzellen und diejenigen für eine primäre Geschwulstbildung total verschieden sind. Dies ergibt sich unter anderem schon daraus, daß, wie Bashford wiederholt betont hat, die Impfungen besser bei jungen Tieren angehen, während die spontane Tumorbildung vorwiegend im späteren Alter angetroffen wird. Werden ferner unter den Mäusen von Spontantumoren fast ausschließlich Weibchen befallen, so ist andererseits das Geschlecht für das Angehen von Impftumoren ganz irrelevant. Vor allem sind aber auch Fälle bekannt geworden, in denen gegen Impfung immune Tiere noch spontan Geschwülste akquiriert haben (Haaland, Clunet, Bashford, Murray und Cramer).

Wir können 3 Formen der natürlichen Geschwulstimmunität unterscheiden, nämlich die der fremden Species, die der fremden Rasse und die individuelle Immunität innerhalb der gleichen Rasse. Betrachten wir zunächst die Immunität der fremden Species.

Da wir mit der überwiegenden Mehrzahl der Autoren die Tumorimpfungen lediglich als Zelltransplantationen auffassen, so ist für uns die Frage der natürlichen Geschwulstimmunität ein rein celluläres Problem. Das für Zellübertragungen allgemein gültige biologische Grundgesetz, daß eine erfolgreiche Transplantation nur innerhalb der Species möglich ist, muß daher auch auf diesen Spezialfall Anwendung finden, eine Forderung, die wir in der oben gegebenen histo-

rischen Uebersicht über die Impfversuche bestätigt gefunden haben. Eine irgendwie befriedigende Erklärung dieser tausendfältig festgestellten Tatsache konnte auf Grund der Erfahrung der Transplantation normaler Gewebe nicht gegeben werden. Man beobachtete hier im besten Falle in den ersten Tagen ein minimales, nur mikroskopisch nachweisbares Wachstum, und Ribbert zog hieraus den Schluß, daß die transplantierten Zellen nicht imstande sind, die ihnen im artfremden Organismus gebotenen Nährsubstanzen außer Wasser und Sauerstoff zu assimilieren. Bei der sehr viel stärkeren Proliferationsenergie der Tumorzellen war nun, wie Ehrlich zuerst erkannte, die Möglichkeit gegeben, tiefer in dieses Problem einzudringen. Die von Ehrlich ermittelten Tatsachen sind zunächst folgende: Impft man einen virulenten Mäusetumor auf die Ratte, so wächst er hier in den ersten 8—10 Tagen genau wie auf der Maus. Dann aber unterliegt er in den nächsten 14 Tagen der allmählichen Resorption. Wird er in dem Höhepunkt der Entwickelung auf eine zweite Ratte übertragen, so wächst er hier nicht weiter, sondern wird sofort resorbiert. Dagegen kann er ohne jede Verminderung der Proliferationsenergie auf die Maus zurückgeimpft werden. Man kann derartige Zickzackimpfungen Maus-Ratte-Maus-Ratte beliebig lange wiederholen, ohne eine Abnahme der Wuchskraft zu beobachten. Aus diesen Tatsachen ergibt sich nun zunächst, daß die Immunität der Ratte nicht auf präformierten Antikörpern beruhen kann, da sonst das anfängliche üppige Tumorwachstum nicht verständlich wäre. Sie kann aber auch nicht durch eine aktive Immunisierung erklärt werden, wie es v. Dungern und Werner für möglich halten, da die ungeänderte Proliferation im Mäuseorganismus mit einer Schädigung durch Antikörper nicht vereinbar ist. Die genannten Autoren nehmen zwar an, daß das Phänomen auch mit einer zeitlich verschiedenen Bindung von Ambozeptor und Komplement erklärt werden könne. Zunächst sollte nur der Ambozeptor gebunden werden, und da das Mäusekomplement auf diesen Ambozeptor nicht paßt, so könnten die mit Immunkörpern beladenen Zellen im Mäuseorganismus ruhig weiter vegetieren. Bei der Ueberimpfung auf die zweite Ratte dagegen soll der Tumor bessere Gelegenheit haben, mit dem Rattenkomplement in Berührung zu kommen und so am Weiterwachsen verhindert werden. Gegen diese überaus komplizierte Vorstellung ist jedoch von Ehrlich der Einwand erhoben worden, daß eine erhebliche zeitliche Differenz in der Bindung von Ambozeptor und Komplement überaus unwahrscheinlich ist, und daß man schließlich gar nicht versteht, warum der bereits vaskularisierte Impftumor der ersten Ratte schlechter mit Rattenkomplement versorgt werden soll, als der aus der Zirkulation ausgeschaltete Impfbrei der zweiten Ratte.

Nach Ehrlich beruht die Immunität der Ratte darauf, daß die Mäusetumorzellen neben den banalen Nährstoffen, die ihnen auch im Rattenorganismus reichlich geboten werden, und die sie auch zu assimilieren imstande sind, noch eines ganz bestimmten Stoffes X bedürfen, den nur die Maus, aber nicht die Ratte besitzt. Ist das bei der Impfung mitübertragene Quantum dieses Stoffes verbraucht, so geht der Tumor zugrunde, kann also auch nicht auf der zweiten Ratte weitergezüchtet werden, wohl aber bei der Maus, nach Rückimpfung auf dieselbe, da ihm hier dieser Stoff wieder zugeführt wird. Ehrlich führt als Vergleich die Wachstumsverhältnisse des Influenzabacillus

an, der ebenfalls eines besonderen Nährstoffes, des Hämoglobins, wenn auch nur in Spuren, bedarf, um in Kulturen gezüchtet zu werden. Die Immunität der Ratte beruht also auf dem Mangel eines Nährstoffes und ist daher von Ehrlich als athreptische bezeichnet worden. Natürlich gilt diese Erklärung nicht nur für den Spezialfall der Mäusetumorzellen im Rattenorganismus, sondern ganz allgemein und kann daher als generelles Gesetz so formuliert werden. Eine Zelltransplantation ist nur innerhalb der gleichen Species möglich, weil die Zellen aller Organismen neben den banalen Nährstoffen noch streng spezifische gebrauchen, die für jede Tierart verschieden angenommen werden müssen.

Wenn von mancher Seite (Bashford, Levin & Sittenfield) den positiven Angaben Ehrlichs ein Nachlassen der Virulenz bei den Zickzackimpfungen entgegengehalten wird, so ist darauf zu erwidern, daß derartige negative Resultate nicht gegen die athreptische Theorie sprechen; denn daß die Ratte gegen Mäusetumoren aktiv immunisiert werden kann, hat Ehrlich selbst zuerst nachgewiesen, indem er beobachtete, daß nach Resorption des ersten Tumors eine zweite Impfung mit Mäusetumorzellen auch kein passageres Angehen mehr zeigt. Ob diese durch Antikörper bedingte Zellschädigung in dem Erfolg der Zickzackimpfungen zum Ausdruck kommt, hängt wohl einerseits von der Natur und Vitalität des verwendeten Tumors sowie vom Zeitpunkt der Impfung ab.

In jüngster Zeit glaubt Murphy in der schon erwähnten erfolgreichen Tumorübertragung auf Eier ein zwingendes Argument gegen die athreptische Theorie sehen zu müssen. Wie schon bemerkt, gehen diese Impfungen mit artfremdem Material nie auf ausgekrochenen Hühnchen, sondern nur auf Embryonen resp. Eihäuten an, können aber von Ei auf Ei vermutlich beliebig lange gezüchtet und stets noch erfolgreich auf die ursprüngliche Species übertragen werden. Nach Murphy erklären sich diese Tatsachen, die immerhin nach mancher Richtung, namentlich in den zeitlichen Angaben, noch der Bestätigung bedürfen, damit, daß die Embryonen noch unfähig sind, Antikörper zu bilden. Auf der anderen Seite ist es aber eine noch durchaus offene Frage, ob trotz der bereits den Keimzellen zukommenden Artspezifität die für das Tumorwachstum in Betracht kommenden Nährstoffe im embryonalen Leben schon nach der Species genügend differenziert sind. Daß in der Tat zwischen Embryonen und erwachsenen Tieren biochemische Unterschiede bestehen, ergibt sich aus den Untersuchungen von Sachs, der die Blutkörperchen eben ausgekrochener Hühnchen im Gegensatz zu denen einer späteren Lebensperiode unempfindlich gegen Arachnolysin fand.

Eine Resistenz gegen das Angehen geimpfter Geschwulstzellen beobachten wir aber nicht nur in der fremden Species, sondern häufig auch in der fremden Rasse. Auf diese Verhältnisse hat zuerst Leonor Michaelis aufmerksam gemacht. Von manchen Autoren (Hertwig & Poll, Lewin) ist zwar ein derartiger Einfluß der Rasse geleugnet worden, jedoch mit Unrecht, da weitere Erfahrungen gezeigt haben, daß sich verschiedene Geschwulststämme in dieser Hinsicht sehr different verhalten können. So ging z. B. der im Ehrlichschen Institut gezüchtete Carcinomstamm 11 auf englischen Mäusen sofort in dem gleichen Prozentsatz, wie auf deutschen an. Auch gelingt es ohne Schwierigkeit, den auf grauen Mäusen gezüchteten Car-

cinomstamm 4 auf weiße zu übertragen. Das sind jedoch Ausnahmen. Gewöhnlich ist der Rasseneinfluß sehr deutlich. So konnte Michaelis den Jensenschen Tumor nur auf Kopenhagener Mäuse, nicht aber auf Berliner übertragen. Analoge Beobachtungen machte Bashford mit der gleichen Geschwulst bei Londoner und Borrel bei Pariser Tieren. Nach Landsteiner ging ein ihm von Borrel überlassener Tumor auf Pariser Mäusen in 54 Proz., auf Wiener dagegen nur in 15,4 Proz. an. Sehr deutliche Differenzen zwischen englischen und deutschen Mäusen erhielten auch Gierke, sowie Uhlenhuth & Weidanz. Interessant ist die Beobachtung Lurjes, der es nach 7-monatlichen vergeblichen Uebertragungsversuchen von deutschen auf russische Mäuse endlich gelang, ein russisches Tier zu infizieren. Die Weiterzüchtung in der fremden Rasse bereitete dann keine Schwierigkeiten mehr. Zuweilen äußert sich, wie Clunet angibt, der Rasseneinfluß in einem langsameren Wachstum.

Einen etwas tieferen Einblick in die hier obwaltenden Verhältnisse gestatten die Beobachtungen Haalands. Derselbe konstatierte zunächst, daß ein im Ehrlichschen Institut gezüchtetes, enorm virulentes Sarkom auf norwegischen Mäusen sehr schlecht anging, gut dagegen auf den ihm aus Frankfurt zugeschickten. Es zeigte sich nun aber weiterhin die sehr merkwürdige Erscheinung, daß nach mehrmonatlichem Aufenthalt der Frankfurter Tiere in Christiania die Empfänglichkeit für das Sarkom verloren ging. Von besonderem Interesse ist ferner, daß sich aus einer Impfbreimischung von Ehrlichschem Sarkom und dem Jensenschen Carcinom bei den norwegischen Mäusen nur das Carcinom, bei frischen Frankfurter Tieren nur das Sarkom entwickelte. Diese Beobachtungen machten es wahrscheinlich, daß die natürliche Immunität verschiedener Rassen gegen bestimmte Tumoren von differenten Ernährungsverhältnissen abhängt, die Haaland selbst schon seinerzeit als entscheidenden Faktor hingestellt hat, ohne jedoch ihre Beziehungen zu dem Geschwulstwachstum genauer definieren zu können. Zu ähnlichen Anschauungen gelangte auch Tyzzer bei seinen Kreuzungsversuchen zwischen gewöhnlichen weißen und japanischen Tanzmäusen. Er arbeitete mit dem Jensenschen und einem Ehrlichschen Carcinom, sowie einem Tanzmaustumor. Seine Resultate sind in Kürze folgende: Gewisse gewöhnliche Mäuserassen zeigen eine verschiedene Empfänglichkeit für Ehrlichs und Jensens Tumor. Ersterer wächst leichter auf jungen Tanzmäusen, was letzterer nie tut. Bastarde von gewöhnlichen und Tanzmäusen sind für Ehrlichs Tumor empfänglicher als für Jensens. Die primär von einer Tanzmaus stammende Geschwulst mit einer Ausbeute von 100 Proz. auf japanischen Tieren wuchs nicht auf gewöhnlichen Mäusen, wohl aber mit maximaler Impfausbeute und gesteigerter Proliferationskraft auf Bastarden zwischen weißen und Tanzmäusen. Uebrigens trat bei Weiterzüchtung der Bastarde wieder Unempfänglichkeit ein, so daß die Mendelschen Regeln für diese Verhältnisse nicht anwendbar sind. Auch Cuénot & Mercier sind auf Grund ihrer sehr ausgedehnten Untersuchungen der Meinung, daß es am nächsten liegt, zur Erklärung der Rassenimmunität an Ernährungsverschiedenheiten zu denken, halten jedoch die Verhältnisse für möglicherweise sehr kompliziert. Sie bemerken bereits, daß die schnelle Anpassung offenbar auf Vorgängen in den Krebszellen selbst beruht. Dagegen widerspricht Landsteiner der Haalandschen Er-

klärung, da sich die Empfänglichkeit der Pariser Mäuse für den Borrelschen Tumor auch auf die Wiener Nachkommenschaft der französischen Tiere vererbte, ein Einwand, der jedoch nicht stichhaltig erscheint, da die Umstimmung des Organismus längere Zeit erfordern kann.

Es war von vornherein nicht sehr wahrscheinlich, daß ein tieferes theoretisches Eindringen in die hier obwaltenden Verhältnisse auf onkologischem Gebiet gelingen würde, vor allem schien es schwer, eine Erklärung für die oft merkwürdig schnelle Adaption eines Tumors an die fremde Rasse, wie z. B. in dem erwähnten Lurjeschen Falle zu finden. Es ist daher besonders freudig zu begrüßen, daß durch die Forschungsresultate, welche Ehrlich auf dem Gebiete der Trypanosomen, und zwar speziell bei den Rezidivstämmen erzielt hat, auch die hier in Betracht kommenden Geschwulstfragen unserm Verständnis nähergerückt sind. Ein kurzes Eingehen auf die Resultate dieser Forschung ist daher unabweislich.

Impft man eine Maus mit einer Trypanosomenart und gibt ihr, nachdem sich die Parasiten entwickelt haben, eine nicht ganz heilende Dosis eines wirksamen Arsenpräparates, so verschwinden die Parasiten für längere Zeit aus dem Blut. Da aber nicht alle Parasiten abgetötet sind, so tritt früher oder später ein Rezidiv ein. Durch die Resorption der mit dem Mittel abgetöteten Trypanosomen bilden sich aber, wie das Ehrlich & Shiga schon vor Jahren nachgewiesen haben, natürlich reichlich Antikörper. Wenn trotzdem ein Rezidiv eintritt, so bestehen zwei Möglichkeiten: entweder die Antikörper sind wieder verschwunden, oder die Trypanosomen sind gegen dieselben fest geworden. Tatsächlich ist das letztere der Fall. Denn wenn man diese aus dem Rezidiv herausgezüchteten Parasiten auf Mäuse impft, die von ihrer ursprünglichen Infektion geheilt, also mit Antikörpern beladen sind, so wachsen sie hier genau wie auf normalen Tieren. Im Gegensatz hierzu bleibt die Impfung mit dem Ausgangsstamm, da dieser ja antikörperempfindlich ist, zunächst erfolglos. Es handelt sich hier um eine durchgreifende, weil viele Monate vorhaltende und, was vor allem wichtig ist, vererbbare biologische Abänderung, die von Ehrlich folgendermaßen experimentell aufgeklärt ist: Die ursprünglichen Parasiten haben eine bestimmte Art Nutrizeptoren, d. h. der Ernährung dienende Rezeptoren A, die bei der Abtötung als Antigen wirken und einen Antikörper erzeugen, der nur an dieser Gruppe verankert wird. Sind sämtliche Rezeptoren A eines Parasiten mit Antikörpern besetzt, also für die Funktion der Nahrungsaufnahme ausgeschaltet, so müßte die Zelle zugrunde gehen, wenn nicht infolge des Hungerreizes eine neue, anders geartete, aber in der potentiellen Anlage bereits vorhanden gewesene Gruppe B zur Entwickelung gelangte, die, wie exakt bewiesen werden kann, keine Verwandtschaft zu dem Antikörper A hat. Dasselbe Trypanosom, das sich vorher mit dem Nutrizeptor A ernährte, ernährt sich nun mit dem Rezeptor B. Es findet also ein Schwund der einen Rezeptorenart unter Bildung einer neuen statt.

In derselben Zelle können aber noch mehr potentielle Anlagen vorhanden sein, und in der Tat ist es Ehrlich gelungen, bei einer einzigen Trypanosomenspecies zehn verschiedene Rezeptorenarten zu erzeugen. Gewöhnlich ist nun in den Parasiten nur eine Gruppe ausgebildet, A oder B oder C usw. Diese Form nennt Ehrlich Unio,

es können aber zu gleicher Zeit, wie auf experimentellem Wege festgestellt ist, auch zwei oder mehrere Gruppen ausgebildet sein, A und B und C usw., Formen, die dann als Binio, Ternio usw. bezeichnet werden. Wird nun ein solcher Binio, der also z. B. die Gruppen A und B enthält, mit den isolierten Antikörpern, also nur mit Antikörper A oder nur mit Antikörper B behandelt, so stirbt er nicht ab, sondern lebt mit dem andern Rezeptor ruhig weiter. Daraus geht hervor, daß der Antikörper in diesem Fall nicht toxisch wirkt, sondern nur dadurch, daß er eine Ernährungsquelle verstopft. Daß von einem Trypanosom zehn verschiedene stabile Unionen abgeleitet werden können, heißt nichts anderes, als daß das Trypanosom imstande ist, in zehn verschiedenen Ernährungsarten allein in der Maus zu vegetieren. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich also, daß durch einen einmaligen Eingriff eine Umprägung des Zellprotoplasmas von bleibendem Charakter erfolgt. Eine derartige Umprägung kann nun auch vollkommen ausreichen, um der Zelle und ihren Abkömmlingen eine dauernde Erhöhung der Wachstumsenergie zu verleihen; denn es liegt hier ein Fall vor, bei dem das Weigertsche Gesetz von der Ueberkompensation geschädigter Funktionen sehr wohl Anwendung finden kann. Der Schwund einer Rezeptorenart A stellt eine Zellschädigung dar, die durch eine reichlichere Bildung anderer Rezeptoren überkompensiert wird. Einen Stoff, der eine solche einmalige Umwandlung der Zelle zustande bringt, nennt Ehrlich Wuchsstoff. Nährstoffe sind dagegen die Substanzen, deren Assimilation das dauernde Wachstum der Zellen unterhält, und von denen Ehrlich zehn Modi bei den Trypanosomen festgestellt hat.

Diese Vorstellungen lassen sich nun ohne Schwierigkeit auf die Tumortransplantationen übertragen. In einer Geschwulstzelle müssen neben den Nutrizeptoren, die auf die in dem betreffenden Tier gebotenen Nährsubstanzen eingestellt sind, noch eine Anzahl potentieller Anlagen vorhanden sein. Wird der Tumor auf ein anderes Tier übertragen, so sind drei Fälle denkbar: entweder das neue Tier bietet dieselben Nährstoffe wie das alte, dann geht der Tumor an. Oder es bietet überhaupt keine zu den Nutrizeptoren passenden Stoffe, dann ist der Tumor nicht übertragbar; oder endlich, es werden zwar nicht die alten, aber doch solche Nährstoffe im neuen Tier geboten, für die wenigstens potentielle Anlagen in der Tumorzelle vorhanden sind. In diesem Falle werden diejenigen Zellen, bei denen die Entwickelung der potentiellen Anlagen nicht schnell genug vor sich geht, absterben, diejenigen aber, die der Hungerreiz zur Entwickelung neuer Nutrizeptoren treibt, leben nicht nur in der neuen Rasse weiter, sondern sichern die Proliferationen auch für die ferneren Generationen, da die neugewonnenen Eigenschaften, wie bei den Trypanosomen, vererblich sind. Dies ist eine exakt wissenschaftliche Erklärung für die plötzliche Umstimmung, die wir so häufig bei Geschwulsttransplantationen auf fremde Rassen erleben, und die ganz analog den Erfahrungen bei Trypanosomen bis zum Verlust der Empfindlichkeit der alten Rasse gehen kann.

Auf Grund dieser Vorstellungen verstehen wir nun auch, daß sich die Immunität der fremden Rasse nicht bei allen Tumorstämmen bemerkbar macht. Sie fehlt bei denjenigen, deren Zellen von vorneherein mehrere Arten von Nutrizeptoren besitzen, also als Binionen, Ternionen etc. auf die fremde Rasse adaptiert sind. Derartige Stämme

brauchen theoretisch durchaus nicht virulenter als die nicht adaptierten zu sein, da die Virulenz, um im EHRLICHschen Bilde zu bleiben, von der Zahl resp. der Avidität der überhaupt vorhandenen Nutrizeptoren, nicht aber von der Zahl der Rezeptorsorten abhängt. Ein Binio kann im ganzen wenig Rezeptoren haben, dann ist er wenig virulent, aber eventuell auf eine fremde Rasse adaptiert; andererseits kann ein Unio sehr viele Rezeptoren besitzen, so daß er hochvirulent für die eigene Rasse ist, ohne auf eine fremde adaptiert zu sein.

Die individuelle Immunität innerhalb der gleichen Rasse ist keine feststehende Größe, sondern von den biologischen Eigenschaften des verimpften Tumors abhängig. Wir kennen Geschwülste, die zu 100 Proz. verimpfbar sind und wieder andere, die gar nicht oder nur in minimalem Prozentsatz angehen. Zwischen diesen Extremen sind alle möglichen Zwischenstufen. EHRLICH hat dies kurz die Virulenz des Tumors genannt, ein Begriff, der komplexer Natur ist, da er einerseits von Eigenschaften der Geschwulstzellen und andererseits von der relativen Resistenz des Wirtstieres abhängt. Durch eine Arbeit von CUÉNOT & MERCIER haben wir einen tieferen Einblick in diese Verhältnisse erlangt. Es ist diesen Autoren gelungen, aus ihrem Mäusebestand, bei dem der von ihnen verimpfte Tumor in etwa 50 Proz. anging, einzelne Familien mit auffallend konstanter Impfausbeute von einerseits 80—100 Proz. und andererseits 0—20 Proz. zu züchten. Es handelt sich hier also um vererbbare, nur in engen Grenzen schwankende Eigenschaften. Am einfachsten lassen sich diese Tatsachen mit der berechtigten Annahme erklären, daß die für das Geschwulstwachstum notwendigen spezifischen, autogenen Nährstoffe von verschiedenen Familien in verschiedener Quantität produziert werden. Hat nun die verimpfte Geschwulstzelle nur eine geringe Avidität zu diesen autogenen Substanzen, so wird sie nur da wachsen können, wo letztere sehr reichlich gebildet werden. Ist die Avidität dagegen sehr groß, so reißt die Geschwulstzelle die betreffenden Nährsubstanzen auch da an sich, wo sie nur in geringer Quantität produziert werden. Mithin ist die Impfausbeute im letzteren Falle eine hohe. Aus diesen Vorstellungen heraus erklärt sich aber auch das Phänomen der Virulenzsteigerung in ungezwungener Weise. Denn durch den Hungerreiz kann eine Vermehrung resp. ein der Aviditätserhöhung entsprechendes Auswachsen der Nutrizeptoren veranlaßt werden, das ein leichteres Angehen bei der Transplantation gewährleistet.

BURGESS hält die Resultate seiner histologischen Untersuchungen an natürlich immunen Tieren für unvereinbar mit der Annahme einer athreptischen Immunität, da er bei immunen Tieren im Gegensatz zu empfänglichen nach etwa einer Woche ein entzündliches Exsudat in der Peripherie der Impfmasse auftreten sah, wodurch ein Sistieren des peripheren Geschwulstwachstums veranlaßt werden soll. Das ist jedoch keine Widerlegung, da die Reaktion auch von einer schon im Absterben begriffenen Zellmasse ausgelöst werden kann.

Die erworbene Tumorimmunität.

Während die natürliche Tumorimmunität in einheitlicher Weise mit der Annahme einer Athrepsie erklärt werden kann, liegen die Verhältnisse bei der erworbenen wesentlich verwickelter. Aus prak-

tischen Gründen soll dieses Gebiet im Zusammenhang besprochen werden, ohne Rücksicht darauf, ob die Immunisierung als präventive oder kurative Maßnahme anzusehen ist. Man hatte bereits in einer Zeit, in der noch jede experimentelle Grundlage für ein derartiges Vorgehen fehlte, lediglich gestützt auf die Resultate der Cytotoxinforschung, bei Menschen sowohl wie Tieren, aktiv und passiv zu immunisieren versucht.

Die ersten in dieser Richtung angestellten Experimente stammen von Richet & Héricourt, die das Filtrat eines Osteosarkoms vom Menschen einem Esel und zwei Hunden injizierten und mit dem nach 5, 7 und 14 Tagen hergestellten Serum dieser Tiere ein Fibrosarkom der Rippen, sowie einen in der Diagnose nicht ganz klaren Magentumor angeblich erfolgreich behandelten. Allerdings bemerken die Autoren selbst, keine vollkommene Heilung, sondern nur eine erhebliche Besserung der subjektiven und objektiven Symptome erzielt zu haben. Aehnlich lauten die Angaben Gibiers, der ein am Halse sitzendes Carcinom, sowie einen wiederholt operierten Mammakrebs auf analoge Weise wesentlich gebessert haben will, Arloing & Courmont haben mit dem Serum normaler und immunisierter Esel gearbeitet und namentlich mit letzterem lokale Reaktion, aber sonst keine Wirkung erzielt. Brunner hat, wie ich der Arbeit Engels entnehme, mit dem Serum eines Hammels und Hundes, denen in physiologischer Kochsalzlösung zerriebene und filtrierte Krebssubstanz injiziert worden war, nur eine Linderung der subjektiven Beschwerden, aber kein Zurückgehen der Geschwulst beobachtet. Tusuni, dessen Arbeit mir ebenfalls nur aus Engels Referat bekannt ist, hat durch wiederholte Infektion von Tumorpreßsäften bei Kaninchen ein Serum hergestellt, das auf die Zellen des betreffenden Tumors zerstörend einwirkte. Sehr vorsichtig äußern sich Charcot & Hoyton über den Erfolg ihrer Seruminjektionen.

v. Leyden & Blumenthal glauben einen gewissen Effekt der passiven sowohl wie aktiven Immunisierung bei Hunden und auch bei Menschen gesehen zu haben.

Engel ging bei seinen therapeutischen Versuchen so vor, daß er mit dem Blutserum Carcinomatöser spezifische Antikörper im Kaninchenorganismus erzeugte und diese vermischt mit normalem Menschenserum dem Patienten wiederholt injizierte. Trotzdem jedes Immunserum in streng spezifischer Weise nur dem Kranken einverleibt wurde, mit dessen Serum es gewonnen war, konnte ein greifbarer Erfolg nicht konstatiert werden.

Löffler machte bei einem inoperablen Mammakarzinom einen therapeutischen Versuch mit dem Serum eines Esels, der in besonderer Art vorbehandelt war. Bekanntlich hat L. den Nachweis geführt, daß getrocknetes Eiweiß sehr hohen Temperaturen ausgesetzt werden kann, ohne die Fähigkeit der Bildung spezifischer Antikörper zu verlieren. In der Tat konnte er durch Injektion derartig vorbehandelten Carcinommaterials ein Serum gewinnen, das mit einer 1-proz. Verdünnung der Carcinomsole noch Präzipitinreaktion zeigte und bei der Patientin eine lokale und allgemeine Reaktion hervorrief. Der letale Krankheitsverlauf wurde jedoch dadurch nicht aufgehalten.

Als v. Dungern seinerzeit den wichtigen Nachweis erbrachte, daß es möglich ist, durch Kuhmilchinjektion ein Antiepithelserum zu erhalten, eröffnete sich die Aussicht, auf diesem Wege das Carcinom

erfolgreich zu bekämpfen. Freilich ließ die Tatsache, daß die cytotoxischen Sera keine strenge Spezifität besitzen und beispielsweise ein Epithelimmunserum auch gegen rote Blutkörperchen gerichtet ist, den therapeutischen Wert dieses Vorgehens von vornherein zweifelhaft erscheinen, doch hoffte v. Dungern anfangs, diese Schwierigkeit durch lokale Anwendung des Serums zum Teil überwinden zu können, da er aus dem Intaktbleiben der Erythrocyten in einem Epithelzellen enthaltenden Epithelserum den Schluß zog, daß auf diese Weise durch die höhere Avidität des Epithelimmunserums zu den Carcinomzellen die schädlichen Wirkungen möglicherweise umgangen werden können. Die Versuche führten jedoch zu keinem Resultat, da es v. Dungern nicht gelang, ein dem Kuhmilchimmunserum entsprechendes Menschenmilchimmunserum herzustellen.

Der Wunsch, durch direktes Lossteuern auf das hohe Ziel die Heilung des menschlichen Carcinoms herbeizuführen, ist gewiß begreiflich, andererseits darf jedoch nicht verkannt werden, daß es sich hier um ein Problem handelt, das ohne eine genügende Klärung der in Betracht kommenden Vorfragen durch den Tierversuch kaum gelöst werden dürfte. Folgerichtig konnte das Gebiet erst dann in aussichtsvoller Weise bearbeitet werden, als vornehmlich durch Jensen der Beweis geliefert wurde, daß es bei der relativ leichten Uebertragbarkeit der Mäusecarcinome gelingt, ein für die experimentelle Forschung geeignetes Material zu gewinnen. Es wird das dauernde Verdienst Jensens bleiben, als erster die Carcinomimmunisierungsfragen in größerem Stil experimentell in Angriff genommen zu haben. Er hat zwar seine Versuche zu einer Zeit abgebrochen, zu der er noch nach keiner Richtung hin ein entscheidendes Resultat erhalten hatte, aber die Bahn war gebrochen, auf der allein ein entscheidender Fortschritt zu erwarten ist.

Jensen konstatierte zunächst die wichtige Tatsache, daß erfolglos vorgeimpfte Tiere auch durch wiederholte Nachimpfung keinen Tumor akquirieren*). Da er nur mit einem einzigen Geschwulststamm arbeitete, so war er nicht imstande, zu entscheiden, ob es sich hierbei um eine natürliche oder um eine durch die erste Impfung erworbene Immunität handelt. Er läßt ausdrücklich beide Möglichkeiten zu. Weiter hat er an Mäusen sowohl eine aktive wie passive Immunisierung versucht, letztere, indem er Kaninchen mit steigenden Mengen zerstoßener Krebsmassen vorbehandelte und auf beide Weisen einen Rückgang der Tumoren erhielt. Aus der vorsichtigen Form seiner Mitteilung geht jedoch hervor, daß er nur die Möglichkeit zuläßt, auf diesem Wege einen Erfolg zu erzielen, daß er jedoch keineswegs über konstante Resultate verfügte.

Es ist eine nicht seltene Erscheinung, daß sowohl spontan entstandene, als überimpfte Mäusetumoren, nachdem sie eine bestimmte Größe, etwa die einer Erbse, erreicht haben, von selbst regressiv werden und im Lauf von Wochen vollkommen verschwinden. Gaylord, Clowes & Baeslack geben nun an, daß das Serum derartiger, spontan geheilter Tiere imstande ist, kleine Tumoren zur Resorption und das Wachstum größerer zum vorübergehenden Stillstand zu bringen. Der Grad der Immunität schwankt nach ihren Angaben in

*) Uebrigens hatte Velich vor Jensen das umgekehrte Verhältnis beobachtet, da es ihm gelang, ein Rattensarkom durch mehrfache Nachimpfung auf erfolglos vorgeimpfte Ratten zu übertragen.

weiten Grenzen. In den besten Fällen beobachteten sie nach Injektion von 0,2 ccm die Resorption von 1 bzw. 2 erbsengroßen Tumoren innerhalb 3 Tagen. Auch das Serum der Mäuse, die durch Injektion von Immunserum geheilt sind, besitzt nach ihnen aktiv immunisierende Eigenschaften. Um zu beweisen, daß dieser Heileffekt auf einem Immunkörper beruht, impften Clowes & Baeslack spontan oder durch Seruminjektion geheilte Mäuse nach, und zwar stets erfolglos, wenn vorher ein wirklicher Tumor, nicht aber ein Pseudotumor in Gestalt eines entzündlichen Infiltrates zur Resorption gelangt war. Ferner mischten sie das Impfmaterial mit dem Serum geheilter Tiere und sahen unter diesen Verhältnissen bei 89 Impfungen in 13,3 Proz. Tumoren entstehen, davon in 5,6 Proz. große, und in 6,7 Proz. kleine, während bei 133 Kontrollimpfungen eine Ausbeute von 31,6 Proz. erzielt wurde, davon 24,8 Proz. große und 6,8 kleine Tumoren. Einen weiteren Immunisierungserfolg glauben sie darin zu sehen, daß die Tumoren in der Immunreihe später entstanden, und daß nach 2 Monaten in diesen Reihen noch 70 Proz. aller geimpften Tiere am Leben waren, in den gewöhnlichen Reihen dagegen nur 51,8.

Gänzlich negative Immunisierungsresultate hatte L. Michaelis bei Verwendung eines mit Chloroform abgetöteten Tumormaterials, da die folgende Carcinomimpfung bei den vorbehandelten Tieren genau so anging, wie bei den nicht vorbehandelten.

Einen von dem der früheren Forscher prinzipiell verschiedenen Immunisierungsweg schlug Ehrlich ein, indem er nach der in der Bakteriologie angewandten Methode der Impfung mit abgeschwächtem Virus verfuhr.

Die Bedingungen für ein derartiges Vorgehen sind bei den epithelialen Mäusetumoren besonders günstige, da die letzteren eine genetisch und strukturell zusammengehörige Gruppe bilden, deren einzelne Typen hinsichtlich ihrer Virulenz sehr verschieden sein können.

Wie oben bemerkt, geben die Spontantumoren im allgemeinen keine große Impfausbeute. Ehrlich konnte nun zeigen, daß eine an sich erfolglose Impfung mit einem avirulenten Material einen beträchtlichen Schutz gewährt gegen eine Nachimpfung mit hochvirulenten Tumoren. Schon eine einmalige Vorimpfung verleiht nicht selten in ungefähr 50 bis über 90 Proz. eine Immunität. Dieselbe kann jedoch durch wiederholte Vorimpfungen bedeutend gesteigert werden. Zum Teil muß das Ausbleiben einer Immunität im konkreten Falle vermutlich darauf bezogen werden, daß das für die erste Impfung verwandte Material aus irgendwelchen Gründen, z. B. infolge einer zufälligen Infektion frühzeitig demarkiert und nach außen abgestoßen wurde, noch ehe eine zur Bildung von Antikörpern hinreichende Menge resorbiert worden war. Die Immunität tritt schon nach 7 bis 14 Tagen ein und hält Wochen und Monate hindurch an.

Auf diesem von Ehrlich eingeschlagenen Wege ist es also, eventuell durch mehrmalige Vorimpfung, in einem hohem Prozentsatz der Fälle möglich, eine Maus sicher gegen Carcinom zu immunisieren. Da die Chancen der aktiven Immunisierung ceteris paribus mit der Virulenz des zur Vorimpfung verwandten Materials steigen, so sind die Resultate bei denjenigen von Ehrlich als Nuller bezeichneten Tieren am besten, bei denen die Impfung eines hochvirulenten Tumors negativ verlaufen ist. Nur ganz ausnahmsweise gelingt es

noch, auf diese Tiere einen Tumor mit Erfolg zu übertragen. Nach KRAUS, RANZI und EHRLICH kann in Ausnahmefällen auf ein für die subkutane Impfung immunes Tier noch intraperitoneal ein Tumor übertragen werden.

Es ergab sich nun weiter die fundamentale Tatsache, daß es für den Erfolg der Immunisierung ziemlich gleichgültig ist, ob die Vorimpfung mit demselben oder einem anderen Carcinomstamm erfolgte als die Nachimpfung. Vor allem ist aber bemerkenswert, daß auch die Vorimpfung mit Sarkom gegen Carcinom, sowie die mit Carcinom gegen Sarkom schützt. Innerhalb dieses Rahmens besteht also eine Geschwulstpanimmunität, die nebenbei ein grelles Licht auf die innere Verwandtschaft der hier in Frage kommenden Geschwulsttypen wirft und die Auffassung der Sarkome als infektiöse Granulome direkt ausschließt. Denn eine Immunität gegen Epithelzellen kann nicht gleichzeitig auch gegen einen körperfremden Parasiten gerichtet sein, der erst sekundär das Auftreten eines infektiösen Granuloms bewirken würde. Gegen Chondrom ist die Immunität nur eine partielle, was sich in folgenden Punkten äußert: Erstens ist es notwendig, die Immunisierung häufig, bis zu 8mal, zu wiederholen; zweitens ist immer nur ein Teil der vorgeimpften Tiere immun; drittens zeigt sich die gesteigerte Resistenz zuweilen nur in einer auf Monate verlängerten Latenzperiode zwischen Impfung und wahrnehmbarer Tumorbildung, sowie in einer Aenderung des Wachstumstypus, der nicht mehr den der Geschwulst sonst eigentümlichen hämorrhagischen Charakter zeigt.

Die Erscheinung der Panimmunität ist von anderen Autoren wie LEWIN, BASHFORD, HAALAND, MURRAY bestätigt worden, doch machen letztere die Einschränkung, daß trotzdem der Schutz gegen den vorgeimpften Tumor am größten ist.

Theoretisch bedeutsam war der von BASHFORD & SCHÖNE erbrachte Nachweis, daß auch mit normalen Geweben gegen Impftumoren immunisiert werden kann. BASHFORD stellte dies mit Blut, SCHÖNE mit Embryonen fest. Spätere Versuche von BORREL & BRIDRÉ zeigten die besonders hohe immunisierende Eigenschaft der Milz, während beispielsweise Hoden unwirksam war. Auch hier plädiert BASHFORD für die besonders immunisierende Kraft der gleichen Gewebsart, da er sich bei seinem Plattenepithelcarcinom davon überzeugen konnte, daß Vorbehandlung mit embryonaler Haut den stärksten Effekt gegen dasselbe ausübt. LEWIN beschreibt sogar eine kreuzweise Immunität zwischen Ratte und Maus, die er sowohl durch Vorimpfung von Rattencarcinom bei Mäusen, als auch durch eine solche von Mäusecarcinom bei Ratten erzielen konnte, vorausgesetzt, daß die Nachimpfung innerhalb 3—7 Tagen erfolgte. In gleichem Sinne berichtete vor kurzem J. LEVIN über erfolgreiche Immunisierungen von Ratten mit normalen Mäuseorganen. MORESCHI konnte Mäuse sowohl mit Rattenmamma bei einem Zeitintervall von 30—37 Tagen zwischen Vorbehandlung und Impfung als auch mit Rattensarkom immunisieren. Auch wir haben schon vor Jahren durch Vorbehandlung mit fremdartigem Blut gelegentlich eine deutliche Immunität gegen Mäusecarcinom erhalten, so daß wir der Behauptung BASHFORDS, daß nur Gewebe der gleichen Art immunisiert, nicht beipflichten können. WOGLOM glaubte sogar durch Injektion der körpereigenen Milz eine Immunität erzielt zu haben. Eine Nachprüfung

dieser Angaben durch Apolant & Marx führte jedoch zu gänzlich negativen Resultaten, und Woglom selbst hat später seine Behauptungen widerrufen.

Es erhebt sich nun die überaus wichtige und viel diskutierte Frage nach der Art der erworbenen Immunität. Beruht sie auf der Bildung von Antikörpern, oder walten hier besondere Verhältnisse vor, für die in der sonstigen Immunitätslehre eine Analogie nicht existiert? Tatsächlich ist eine vollkommene Klärung der Ansichten über diesen Punkt, bisher nicht erzielt worden.

Zunächst war die Vorfrage zu lösen, welche Bedingungen an die Beschaffenheit des zur Immunisierung verwandten Materials gestellt werden müssen. Man war bis vor noch nicht langer Zeit wohl allgemein der Ansicht, daß eine Tumorimmunisierung nur mit lebendem Material möglich ist. Die negativen Resultate von Michaelis mit durch Chloroform abgetöteten Zellen wurden schon erwähnt. Auch Clowes konnte mit erhitztem und chemisch abgetötetem Material ebenso wenig immunisieren, wie Uhlenhuth mit durch Berkefeldfilter filtriertem. Negativ verliefen ferner die Immunisierungsversuche von White & Loeb mit durch Hitze abgeschwächtem Material. Dagegen konstatierte Contamin die immunisierende Kraft in Resorption befindlicher Tumoren, besonders nach vorheriger Bestrahlung. Haaland betont, daß vollkommene Zerstörung sowohl normale wie Tumorzellen ihrer immunisierenden Eigenschaften beraubt, und daß letztere auch nicht an den Zellproteinen haften, da im Gegenteil die Injektion von Preßsäften das Angehen einer folgenden Impfung zu begünstigen scheint. Andererseits hatte nun aber schon Bridré im Jahre 1907 die stark immunisierende Kraft frischer Tumormazerationsflüssigkeit beschrieben und bemerkt, daß klarfiltrierte und abzentrifugierte Mazerationsflüssigkeit keine Immunität gibt. Ebenso erzielte J. Levin eine nicht unbeträchtliche Immunität mit Leberautolysaten immuner Tiere.

Vor allem hat sich aber Fichera eingehend mit der Wirkung von Autolysaten beschäftigt. Er stellte dieselben in der Weise her, daß er 1,0 Substanz auf 10 ccm physiolog. Kochsalzlösung 3 Monate unter Toluol bei 37° stehen ließ. Zu den Autolysaten wurde sowohl embryonales als Tumorgewebe verwendet. F. konstatierte nur, daß eine selbst Monate fortgesetzte Vorbehandlung von Ratten mit derartigen Autolysaten absolut nicht gegen das Angehen geimpften embryonalen oder Tumorgewebes immunisiert. Bei gleichzeitiger Injektion von Autolysat und Brei wurde letzterer jedoch schnell resorbiert. Die bemerkenswertesten Resultate erhielt er aber bei denjenigen Ratten, die zuerst mit Sarkom geimpft wurden und erst 10 Tage später, nachdem sich also schon ein nußgroßer Tumor entwickelt hatte, die erste Autolysatinjektion erhielten, die dann mehrmals wiederholt wurde. Schon 10 Tage nach Beginn der Behandlung wurden die Tumoren kleiner und schwanden in 30 Tagen ganz. Nur eine Ratte starb ebenso wie die Kontrollen an dem Tumor. In einem zweiten Versuch wurden von 56 behandelten Tieren 82 Proz. geheilt, während die Kontrollen sämtlich an den Tumoren starben. Sarkomautolysate gaben merkwürdigerweise schlechtere Resultate als solche von Embryonen, da mit ersteren nur in 51—56 Proz. eine Tumorinvolution erzielt werden konnte.

Fichera hat diese Versuche mit Autolysaten embryonaler Ge-

webe auch auf den Menschen ausgedehnt, und zwar auf 39 inoperable Fälle, von denen 37 schon vorher operiert worden waren. Von diesen 39 entzogen sich 14 nach 3—10 Injektionen der Kur. 9 von den restierenden starben ohne etwas Bemerkenswertes dargeboten zu haben. Die übrigen zeigten Erweichung, Stillstand, Involution, temporären Schwund und teilweise starke histologische Veränderungen. Uebrigens betont der Autor ausdrücklich die für die Beurteilung seiner Resultate ins Gewicht fallende beschränkte Beobachtungsdauer sowie die geringe Zahl der behandelten Fälle.

Des weiteren berichtet dann Blumenthal, im Gegensatz zu den meist negativen Resultaten früherer analoger Versuche Jensens an Mäusen über eine Anzahl positiver Heilungen von Rattensarkomen durch einmalige Einspritzung eines Rattensarkomautolysats in Chloroformwasser. Das Autolysat soll nur in den ersten Tagen nach der Herstellung seine volle Wirksamkeit entfalten. Schon in 8 Tagen läßt diese merklich nach und schwindet in den folgenden Wochen ganz. Die kurative Wirkung namentlich jugendlicher Autolysate konnte Lewin bei Ratten bestätigen, nicht dagegen die immunisierende.

Der Umstand, daß die Tierversuche mit Autolysaten vorwiegend an einem Tumor angestellt sind, der trotz hoher Impfausbeute und rapiden Wachstums außerordentlich zur spontanen Resorption neigt — wir haben nicht selten noch hühnereigroße Rattensarkome sich spontan resorbieren sehen — und jedenfalls zu den am leichtesten beeinflußbaren gehört, schwächt die Beweiskraft der Resultate etwas ab. Zum mindesten wird es weiterer Bestätigung an anderen Tieren bedürfen, ehe die Heilwirkung derartiger Autolysate als bewiesen anerkannt werden kann.

Ohne bestreiten zu wollen, daß durch die Autolysate vielleicht Körper aufgeschlossen werden, die bei der Einspritzung lebender Zellen nicht zur Wirksamkeit gelangen, kann ich doch nicht unerwähnt lassen, daß noch in neuester Zeit die heilende Wirkung einer aktiven Tumorimmunisierung abgelehnt wird, so von Haaland, wenn er bemerkt, daß die Immunisierung mit Krebs oder normalem Organmaterial bei Spontantumormäusen versagt, da trotzdem operierte Tumoren rezidivieren, neue Tumoren auftreten, Metastasen in den Lungen vorkommen und selbst der eigene Tumor noch erfolgreich geimpft werden kann.

Der direkte Nachweis von Antikörpern, sei es mit der Präzipitations- oder der Komplementbindungsmethode, war bisher mit Sicherheit nicht zu erbringen. Die nach dieser Richtung am Ehrlichschen Institut angestellten Versuche verliefen gänzlich negativ, und unter anderen berichten aus neuerer Zeit Gay & Philosophow über erfolglose Resultate. Dem entsprechen im allgemeinen die Mitteilungen über die Unmöglichkeit einer passiven Immunisierung. Gay, Petrow und Girgolaw und viele andere leugnen sie positiv. Auch Rous konnte ebensowenig wie schon vor ihm Goldmann bei der parabiotischen Vereinigung von Tumorratten mit mehrmals erfolglos vorgeimpften Immunratten eine Beeinflussung des Tumorwachstums erkennen, während allerdings Albrecht & Hecht eine die Geschwulstbildung hemmende Wirkung der Parabiose beobachtet haben wollen.

Die aus dem Jahre 1905 stammenden Angaben von Clowes über gelungene passive Immunisierung lauten so unbestimmt, und be-

ziehen sich auf so kleine Tumoren, daß wir ihnen heute keinerlei Beweiskraft mehr zuerkennen können.

CRILE & BEEBE sahen bei Lymphosarkomen des Hundes, denen sie übrigens echten Tumorcharakter zu vindizieren sich bemühen, nach Transfusion größerer Blutmengen (300—1500 ccm) von immunen auf geschwulstkranke Tiere vielfach Heilung der letzteren. Sie lassen es jedoch offen, worauf die Wirkung beruht, und deuten nur an, daß sie vielleicht in einer allgemeinen Stimulation und Erhöhung der Widerstandskraft des Organismus bestehen könne.

GAYLORD vindiziert auf Grund seiner ebenfalls am Lymphosarkom des Hundes vorgenommenen Versuche den Leukocyten eine wichtige Rolle, da bei den Bluttransfusionen von immunen Tieren auf das Geschwulsttier die Verhinderung der Gerinnung von Bedeutung für den Erfolg zu sein schien.

An dieser Stelle ist auch die interessante Beobachtung HODENPYLS zu erwähnen. Derselbe sah bei einem rezidivierenden Mammacarcinom Metastasen in der Leber mit chyliformem Ascites auftreten. Wider Erwarten gingen die Tumoren zurück, während der Ascites blieb. Dies brachte ihn auf die Vermutung, daß in der Ascitesflüssigkeit Antikörper gebildet sein könnten. Er injizierte diese Flüssigkeit nun Tumormäusen teils in die Geschwulst selbst, teils in deren Nachbarschaft und beobachtete Nekrose, Verkleinerung und selbst Schwund der Neubildung. Auch beim Menschen will er mit diesen Injektionen Besserungen erzielt haben. Eine Bestätigung dieser Angaben muß abgewartet werden.

Die einzige mir bekannt gewordene, sichere Angabe über passive Geschwulstimmunität stammt von v. DUNGERN und bezieht sich auf die von ihm und COCA beschriebenen, auf Kaninchen transplantierten Hasentumoren. Es sind das offenbar endemisch vorkommende, an Ohren und Augen sitzende Geschwülste, die, obwohl sie zuweilen infiltrativ wachsen, auch gelegentlich metastasieren, doch im allgemeinen spontan zur Resorption gelangen. Eigentümlich ist nun, daß alle mit diesem Tumor geimpften Kaninchen, ganz gleich, ob der Tumor angegangen ist oder nicht, ob er noch besteht oder schon resorbiert ist, sich gegen eine zweite Impfung refraktär verhalten. v. DUNGERN & COCA sehen den Grund hierfür in einer lokalen Anaphylaxie, die sich in einer starken lokalen Reaktion mit massenhaftem Auftreten von Makrophagen und sekundären Gefäßthrombosen bemerkbar macht. Die Uebertragung der Immunität auf ein gesundes Tier beruht nach v. DUNGERN auf der Uebertragung eines anaphylaktischen Antikörpers.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß diesen Geschwülsten eine Sonderstellung zukommt. Die typische Lokalisation, das endemische Auftreten, die leichte Uebertragbarkeit auf Kaninchen, die gewöhnlich spontane Resorption, sowie die eigenartigen Immunitätserscheinungen, die in dieser Form bei Mäusen und Ratten nicht beobachtet werden, machen eine parasitäre Aetiologie sehr wahrscheinlich, die durch den biologischen Nachweis v. DUNGERNS, daß die Monate hindurch im Kaninchen gezüchteten Geschwulstzellen Hasenzellen sind, nicht widerlegt wird. Auf alle Fälle wird man bei den offenkundigen Besonderheiten dieser Hasentumoren gut tun, von jeder Verallgemeinerung der hier gewonnenen Resultate noch abzusehen, zumal die klinischen Zeichen einer Ueberempfindlichkeit gegen eine

zweite Impfung bei Mäuse- und Rattengeschwülsten nie zu konstatieren sind.

Yamanouchi beschrieb zwar eine starke Ueberempfindlichkeit tumortragender Mäuse gegen eine Nachimpfung des gleichen Geschwulststammes, so daß die Tiere innerhalb 24 Stunden eingingen, Apolant konnte diese Angaben aber bei einer Nachprüfung nicht bestätigen und vermutet, bei dem schlechten Wachstum der Yamanouchischen Tumoren, daß es sich um infizierte Stämme handelt, die beobachtete Ueberempfindlichkeit also als Bakterienanaphylaxie zu deuten ist. Rous schließt sich auf Grund seiner ebenfalls völlig negativen Resultate dem ablehnenden Standpunkte Apolants an.

Bei der Unmöglichkeit, die erworbene Geschwulstimmunität unter eine der bekannten Immunitätsformen zu rubrizieren, verdienen diejenigen Erklärungen erhöhte Beachtung, die den besonderen hier obwaltenden Verhältnissen gerecht zu werden suchen. Wie schon hervorgehoben, können wir zur Zeit unter Tumorimmunität nur die Resistenz des Organismus gegen das Anwachsen geimpfter Geschwulstzellen verstehen. Nun leitet sich aber, wie Jensen und Bashford nachgewiesen haben, von den geimpften Zellen nur das Parenchym eines Tumors ab, nicht dagegen das Stroma, das vielmehr von den bindegewebigen Elementen des Wirtstieres abstammt. Jeder Impfkrebs ist also nicht nur histologisch, sondern auch genetisch komplexer Natur. Somit lag der Schluß nahe, daß die Tumorimmunität auf einem Ausbleiben der Stromareaktion beruhe. Diese vor allem von Russell vertretene Anschauung beruht darauf, daß durch die erste Impfung eine Umstimmung der Körpergewebe erzielt wird, bei der die Fähigkeit des Organismus, auf den von den Tumorzellen ausgehenden fibroplastischen und angioplastischen Reiz zu reagieren, verloren gegangen ist. Mit Recht betont Goldmann in einer Kritik der Russellschen Angaben, daß dieser Autor zur Erklärung der Geschwulstimmunität mit dem Ausbleiben der Stromareaktion nicht auskommt, und daher noch andere, die Tumorzellen direkt schädigende Faktoren heranziehen muß. Vor allem hat aber Goldmann in überzeugender Weise nachgewiesen, daß die Prämisse der Russellschen Annahmen nicht zutrifft, da auch bei schlechtwachsenden Tumoren und in Resorption befindlichen Geschwulstmassen eine starke Stromareaktion und reichliche Vaskularisation nachweisbar ist. Die gegenteiligen Angaben Russells beruhen auf einer mangelhaften Methodik, die nur in sorgfältiger Gefäßinjektion bestehen kann. Auch den im Russellschen Sinne gedeuteten Ergebnissen der Versuche Rous' mit der Verimpfung von Embryonenbrei hält Goldmann entgegen, daß in den Fällen ausbleibender Stromareaktion keine Kontrolle durch Gefäßinjektion stattfand, und daß in den anderen Fällen trotz reichlicher Stromareaktion die schließliche Resorption nicht verhindert wurde.

Der gegen Goldmann erhobene Einwand Russells, daß eine maximale Aufpumpung der Gefäße keine normalen Verhältnisse darbiete, ist als unberechtigt zurückzuweisen, da auch durch die stärkste Immunisation, solange keine Gefäßzerreißung stattfindet, nur vorhandene Bahnen gefüllt, aber keine neuen erzeugt werden.

Endlich hat da Fano versucht, der Erklärung der Geschwulstimmunität durch celluläre Analyse näherzukommen. Seine umfangreiche Arbeit gipfelt darin, daß bei der Geschwulstimmunität in

erster Linie die Lymphocyten und Plasmazellen eine wichtige Rolle spielen. Dieselben erscheinen in größerer Zahl nur dann, wenn die Immunitätsbildung auf irgendeinem Wege stattfindet. Auch trifft man unter diesen Umständen Plasmazellen im Fett- und Bindegewebe entfernter Körperzellen als Ausdruck davon, daß es sich hierbei nicht bloß um eine lokale, sondern um eine eben durch die Plasmazellen über den ganzen Körper verbreitete Reaktion handelt. Auch hiergegen nimmt GOLDMANN Stellung auf Grund der von ihm ermittelten Tatsache, daß gelungene intraperitoneale Impfungen von Tumoren, namentlich von Chondromen, eine mächtige Plasmazellenbildung veranlassen, und zwar nicht nur lokal, sondern auch als Allgemeinreaktion besonders in der Milz. Vorläufig hat uns also auch die celluläre Analyse in der Erkenntnis des Wesens der Tumorimmunität nicht vorwärts gebracht.

Es lag nahe, die Lösung des Problems dadurch zu fördern, daß man Beziehungen einzelner Organe zum Tumorwachstum experimentell festzustellen suchte. In erster Linie kam hier die Milz in Betracht, und zwar aus mehrfachen Gründen. Die Milz gehört zu denjenigen Organen, die am seltensten von Metastasen befallen werden. Nach BRANCATI zeigen auch die durch direkte Impfung in ihr Parenchym entstandenen Geschwülste ein mehr expansives als infiltratives Wachstum. Erwähnt wurde schon die von BRIDRÉ festgestellte und vielfach bestätigte hohe immunisatorische Kraft der Milzinjektionen. Auffallend ist auch die von den einzelnen Autoren (MEDIGRECEANU, APOLANT, CIMORONI) allerdings nicht gleichbewertete Milzvergrößerung bei Tumortieren. APOLANT erwähnt den exorbitanten Fall einer 2 g schweren Milz bei einer nichtleukämischen Spontantumormaus. Derselbe plädiert auch für die Vergrößerung der Milz bei erfolglos geimpften Nullermäusen. Aus allen diesen Tatsachen glaubt BRAUNSTEIN schließen zu dürfen, daß in der Milz eine rege Antikörperbildung gegen Tumorzellen stattfindet, und er suchte dieselben therapeutisch zu verwerten, indem er die Milzen geimpfter Tiere zu verschiedenen Zeiten herausnahm und Geschwulsttieren injizierte. Namentlich mit den Milzen wiederholt intraperitoneal geimpfter Mäuse glaubt er einen Heileffekt erzielt zu haben. LEWIN & MEIDNER konnten im allgemeinen BRAUNSTEINS Angaben bestätigen, doch scheint es mir vorläufig zu weit gegangen, in diesen immerhin noch nicht konstanten Resultaten einen Beweis für echte Antikörperbildung zu erblicken. Bemerkenswert ist allerdings die Mitteilung BRANCATIS, daß Tumoren auf splenektomisierten Tieren besser als auf normalen angehen, sowie der neuerdings von APOLANT erbrachte Nachweis, daß splenektomisierte Mäuse deutlich schwerer als normale gegen das Angehen einer Tumorimpfung resistent zu machen sind. Ja es scheint sogar, als ob eine schon vorhandene Resistenz durch die Splenektomie gebrochen werden kann. Nach den Untersuchungen MAGNINIS scheinen bezüglich der Thymus ganz ähnliche Verhältnisse zu bestehen. Ein weiteres Verfolgen der hier angeschnittenen Fragen erscheint nicht aussichtslos, doch ist vor voreiligen Schlußfolgerungen entschieden zu warnen.

Im Gegensatz zu der bisher besprochenen Immunitätsform, die EHRLICH, wie ich bei der vielfach, so noch neuerdings von LEVIN & SITTENFIELD mißverstandenen Auffassung seiner Theorie ausdrücklich betone, niemals zu athreptischen Verhältnissen in Beziehung ge-

bracht hat, steht eine andere Form der erworbenen Geschwulstresistenz, für deren Erklärung trotz der abweichenden Meinung vieler Autoren die Athrepsie nach unserer Ansicht unentbehrlich ist, und die bei Mehrfachimpfungen beobachtet wird.

Die athreptische Immunität bei Mehrfachimpfungen.

Den Ausgangspunkt für die hier in Betracht kommenden Versuche EHRLICHS bildet die auffallende Tatsache, daß langsam wachsende Spontantumoren relativ viel häufiger makroskopisch sichtbare Metastasen bilden, als schnellwuchernde Impftumoren. Auf einem Fehlen metastatischer Zellverschleppung, wie es KRAUS, RANZI und EHRLICH auf Grund ihrer Versuche mit einem Rattensarkom annehmen, beruht dies bei Mäusen nicht, denn HAALAND konnte in zahlreichen Fällen mikroskopische Metastasen nachweisen, die jedoch nicht zur weiteren Entwickelung gelangen. Den Grund hierfür sah EHRLICH darin, daß der schnellwachsende Tumor zuviel von den zum Wachstum nötigen Stoffen absorbiert, um genügend für die verschleppten Zellen übrig zu lassen. Als direkter Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung können Beobachtungen von P. MARIE & CLUNET angesehen werden. Letzterer berichtet, daß er unter 145 nichtbehandelten Geschwulsttieren seines Stammes M keine einzige makroskopische Metastase fand, unter 11 operierten Tieren mit Rezidiven dagegen 5. Bei einem andern Geschwulststamm F wurden unter 230 nichtoperierten Tieren 2mal, unter 24 operierten dagegen 9mal Metastasen beobachtet. MARIE & CLUNET selbst können dieses Verhalten nur mit Athrepsie erklären.

EHRLICH prüfte seine Theorie durch das Studium von Doppelimpfungen, also gleichsam künstlich gesetzten Metastasen. Hierbei ergab sich das interessante, der Theorie entsprechende Resultat, daß bei Tieren, die mit einem hochvirulenten, lebhaft wuchernden Tumor behaftet sind, eine zweite Impfung, sei es desselben oder eines anderen Stammes, entweder ganz resultatlos verläuft, oder ein stark retardiertes Geschwulstwachstum zur Folge hat. EHRLICH hatte ausdrücklich betont, daß diese Verhältnisse nur für die Verimpfung mit hochvirulenten Geschwülsten Geltung haben, da bei weniger ereptiv wuchernden, wie dem von ihm gezüchteten Chondrom, athreptische Einflüsse nicht oder nur undeutlich erkennbar sind. Damit erledigt sich schon ein Teil der gegen die Athrepsie erhobenen Einwände. Denn, wie EHRLICH nachgewiesen hat, entsprechen die Versuche von HERTWIG & POLL, GIERAKE, LEWIN, die zu gegenteiligen Resultaten führten, nicht den von ihm aufgestellten Bedingungen. BORREL konnte die Resultate EHRLICHS bestätigen, aber nur, wenn die erste Impfung mit Brei erfolgte, nicht wenn Stückchen verpflanzt wurden. Er schließt daraus, daß die Erfolglosigkeit der zweiten Impfung nicht auf Athrepsie, sondern auf einer aktiven Immunität beruht, da bei der Breiimpfung mehr Material zur Resorption gelangt, als bei der Stückchenimpfung. Diese Anschauung wird auch von BASHFORD und seinen Mitarbeitern geteilt, die die Geltung athreptischer Verhältnisse nur auf das letzte kachektische Stadium beschränkt wissen wollen.

Zunächst ergab eine sorgfältige Nachprüfung der BORRELschen Angaben am EHRLICHschen Institut, daß stets auch bei der Stückchen-

impfung ein athreptischer Einfluß des ersten Tumors bemerkbar ist, da die Durchschnittsgewichte der aus der zweiten Impfung entstandenen Geschwülste ganz erheblich hinter denen der Kontrollen zurückstehen. Allerdings bestehen Differenzen gegenüber der Breiimpfung. Dieselben sind jedoch nach EHRLICH damit zu erklären, daß letztere ein rapideres Wachstum veranlaßt, als die Stückchenimpfung, so daß also auch diese Erscheinung auf Athrepsie beruht. Gegen die BORRELsche Deutung spricht nach EHRLICH vor allem der Umstand, daß es unverständlich bliebe, warum durch die hypothetischen Antikörper nicht auch das Wachstum des ersten Tumors beeinflußt würde. Denn das Ausbleiben dieses schädigenden Einflusses kann nicht mit einer Serumfestigkeit des Tumors erklärt werden, da die gleiche Serumfestigkeit ja auch für die nachgeimpften Geschwülste, die in vielen Generationen bereits gezüchtet sind, angenommen werden müßte.

Uebrigens macht sich der athreptische Einfluß auch dann bemerkbar, wenn die erste Impfung mit einem schwächer virulenten, und die Nachimpfung mit einem hochvirulenten Tumor erfolgte. Unter diesen Verhältnissen konnte nämlich EHRLICH auch eine gegenüber den Kontrollen deutliche Retardation im Wachstum des zuerst geimpften Tumors nachweisen.

Nach KRAUS, RANZI und EHRLICH macht es einen Unterschied aus, ob der erste Tumor subkutan oder intraperitoneal gewachsen ist. Im letzteren Falle ist der Gesamtorganismus refraktär gegen jede zweite Impfung, sei es daß sie intraperitoneal oder subkutan erfolgt. Bei Bestehen eines subkutanen Tumors bezieht sich diese Immunität aber nur gegen eine folgende subkutane, nicht aber intraperitoneale Impfung.

Einen andern Weg zur Prüfung der Athrepsie schlug SCHÖNE ein. Ist die Theorie richtig, so war anzunehmen, daß nach Exstirpation eines Tumors die folgende Impfung erfolgreich ausfiel. Dies trifft nach SCHÖNE in der Tat zu. Allerdings hat der Autor aus versuchstechnischen Gründen die zweite Impfung erst ein bis drei Wochen post operationem vorgenommen und läßt daher die Möglichkeit offen, daß in der Zwischenzeit eine eventuell nur schwache aktive Immunität erloschen ist. Dies erscheint jedoch nicht wahrscheinlich, zumal STICKER bei seinen, hinsichtlich der echten Geschwulstnatur allerdings nicht ganz einwandfreien Hundetumoren auch bei baldiger Nachimpfung einen Tag post operationem ein positives Resultat erzielte.

Vor einiger Zeit haben UHLENHUTH, HAENDEL & STEFFENHAGEN über analoge Versuche berichtet, die zu wesentlich anderen Resultaten führten. Die genannten Autoren glauben als Gesetz den Satz aufstellen zu können, daß die zweite Impfung nur im Falle eines Rezidivs angeht, bei radikaler Entfernung des ersten Tumors aber negativ verläuft. Dieses Verhalten beruht nach ihnen nicht darauf, daß die Tiere in dem einen Falle immun, in dem andern nicht immun sind, da sie durch radikale oder nicht radikale Operation den Erfolg der zweiten Operation ganz in der Hand haben, vielmehr geben sie folgende Erklärung: Zwischen Tumor und Organismus bestehen Wechselbeziehungen. Der Organismus sucht sich durch Abwehrstoffe des Tumors zu erwehren. Bei radikaler Operation vermögen diese im Blut zirkulierenden Abwehrstoffe die Entwickelung der nach-

geimpften Zellen zu hindern. Tritt dagegen ein Rezidiv ein, so werden die Abwehrstoffe schon von den Zellen des rezidivierenden und, wie die Autoren annehmen, serumfest gewordenen Tumors gewissermaßen abgefangen und paralysiert, und die Zellen der zweiten Impfung können sich ungehindert entwickeln. CLUNETS Resultate bei allerdings nur 5 Tieren, stimmen mit denen UHLENHUTHS überein, da bei einem radikal operierten die Nachimpfung negativ, bei vier unvollständig operierten dagegen positiv verlief. Die Impfresultate GAYS waren in 6 Fällen nach der Entfernung eines 16—30-tägigen Tumors und bei sofortiger Nachimpfung negativ; in zwei aber nach Exstirpation einer 30-tägigen Geschwulst positiv. Eine Beziehung zu Rezidiven wird nicht erwähnt.

In seinen Nachprüfungen konnte APOLANT die UHLENHUTHschen Angaben in manchen Serien bestätigen, während seine Resultate in anderen Serien keine Spur eines Gesetzes erkennen ließen. Wenn daher auch die zahlenmäßigen Gesamtergebnisse von denen UHLENHUTHS nicht wesentlich abweichen, so darf dabei doch nicht übersehen werden, daß die Differenzen in einzelnen Serien 50 Proz. betragen. MEIDNER fand zwar auch Ausnahmen von dem UHLENHUTHschen Gesetz, erkennt es aber im großen und ganzen als richtig an. Ueber sehr bedeutende Abweichungen berichten MORPURGO & DONATI; denn sowohl unter 16 Rezidiven, wie unter 19 rezidivfrei operierten Tieren waren in je 15 Fällen die Nachimpfungen positiv. Allerdings geben sie nicht an, wie alt die zuerst geimpften Tumoren bei der Exstirpation waren, so daß UHLENHUTH ihre Resultate auf eine zu frühe Operation und damit auf eine zu geringe Bildung von Abwehrstoffen zurückführen. Diese Erklärung trifft nun aber für die RUSSELschen Versuchsergebnisse nicht zu, die ausschließlich von der Art des zur Vor- und Nachimpfung verwendeten Materials, aber nicht im geringsten von der radikalen oder unvollständigen Operation abhingen.

Mehr noch als gegen die objektiven Resultate hatte sich APOLANT seinerzeit gegen die Erklärung UHLENHUTHS gewandt. Zunächst ist es nicht zu verstehen, daß Abwehrstoffe, die das Angehen einer Nachimpfung verhindern, das Weiterwachsen eines Rezidivs zulassen. Man könnte ja allenfalls noch begreifen, daß diese Abwehrstoffe auf das Wachstum eines großen Tumors keinen Einfluß haben, aber die wenigen zurückgelassenen Zellen, aus denen sich das Rezidiv entwickelt, sollten doch zum mindesten geschädigt werden. Sie werden jedoch nicht nur nicht geschädigt, sondern sogar in ihrem Wachstum begünstigt, da nach allgemeiner experimenteller und klinischer Erfahrung Rezidive in der Regel besonders schnell wuchern. Das ist mit Athrepsie, aber nicht mit wirksamen Abwehrstoffen zu erklären. Unzweifelhaft sahen UHLENHUTH, HAENDEL & STEFFENHAGEN diesen schwachen Punkt ihrer Theorie ein, denn sie nahmen weiter an, daß der ursprüngliche Tumor gegen die Abwehrstoffe fest geworden ist. Damit wird das Verständnis aber nicht gefördert, denn fest müßten, wie EHRLICH BORREL gegenüber schon vor Jahren betont hat, alle längere Zeit gezüchteten Tumoren sein, und sollte es sich hier um individuelle Festigkeit handeln, so ist es ganz unbegreiflich, daß der exstirpierte Tumor auch auf dasselbe Tier geimpft, wie UHLENHUTH und seine Mitarbeiter ausdrücklich angeben, nicht anwächst. APOLANT war daher der Ansicht, daß die UHLENHUTHschen Resultate nicht ein-

heitlich zu erklären seien. Ein Teil der Tiere war doch vielleicht trotz anfänglichen Tumorwachstums natürlich immun, was sich erst durch eine spätere spontane Resorption dokumentiert hätte. Außerdem käme möglicherweise die Operationsschädigung, die durch Ausbrennen der Wunde bei den radikal operierten Mäusen größer ist, in Betracht. Und endlich wäre zu berücksichtigen, daß geringe, bei der Operation liegen gebliebene Zellmassen infolge der Hautspannung zugrunde gingen, resorbiert würden und so das Tier aktiv immunisierten. Wieweit diese, wie ich zugebe, in Ermangelung besserer Erklärungen aufgestellten Deutungsmöglichkeiten zutreffen, wieweit Stammeseigentümlichkeiten eine Rolle spielen, und welche Momente sonst noch zu berücksichtigen sind, darüber läßt sich zurzeit noch kein abschließendes Urteil geben. Jedenfalls ist in den bisherigen Ergebnissen der Exstirpationsversuche keine strikte Widerlegung der athreptischen Theorie zu erkennen.

Uhlenhuth scheint ferner ebenso wie es schon früher Bashford und seine Mitarbeiter getan haben, den Umstand, daß zuweilen eine zweite Impfung am besten bei den Tieren angeht, die auch das stärkste Wachstum des ersten Tumors zeigen, mit der Annahme einer Athrepsie nicht in Einklang bringen zu können. Das ist jedoch nicht stichhaltig. Es kann ja nach den oben erwähnten Versuchen von Cuénot & Mercier keinem Zweifel unterliegen, daß die Produktion der hier in Betracht kommenden autogenen Nährstoffe individuell sehr verschieden ist. Vermutlich sind alle nur denkbaren Abstufungen realisiert. Darauf beruht es offenbar, daß auch schnell wuchernde Geschwülste — und nur von diesen ist hier die Rede — mitunter ein kümmerliches Wachstum zeigen. Es steht nun keineswegs im Widerspruch zur Athrepsie, sondern wird im Gegenteil am besten mit ihr erklärt, daß sich bei den Tieren, die den bestwachsenden primären Tumor haben, auch der sekundär geimpfte unter Umständen am besten entwickelt. Dies sind dann eben Tiere, in denen die Nährstoffe besonders reichlich produziert werden. Unter allen Umständen tritt aber auch bei diesen Tieren, und zwar noch vor der eigentlichen kachektischen Periode, ein Zeitpunkt ein, wo infolge der starken Entwickelung der ersten Geschwulst die der zweiten hintangehalten wird.

Eine weitere Stütze hat die Bedeutung der Ernährung für das Tumorwachstum in den am Ehrlichschen Institut angestellten Untersuchungen Moreschis gefunden. Die Resultate derselben lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Wird die Ernährung des Tieres schon 15—30 Tage vor der Impfung erheblich beschränkt, so geht der Tumor entweder gar nicht an, oder er zeigt eine starke Hemmung des Wachstums. In letzterem Falle sterben die Tiere erheblich später, als die mit dem gleichen Tumor geimpften Kontrollen. Das Resultat erklärt sich folgendermaßen: Durch die langdauernde Beschränkung der Nahrung ist der Hungerreiz der Körperzellen, also ihre Avidität, erheblich gesteigert, und da unter diesen Verhältnissen kein Ueberschuß an Nährmaterial disponibel ist, so bestehen für den nachgeimpften Tumor sehr ungünstige Verhältnisse. Das Tier kann noch Wochen hindurch in diesem Zustande der Unterernährung vegetieren, während die gut ernährten Kontrollen infolge der rapiden Entwickelung des hochvirulenten Tumors in kürzerer Zeit an Inanition zugrunde gehen.

In anderen Versuchen Moreschis setzte die Beschränkung der

Ernährung erst 5—6 Tage nach der Impfung ein. Ist die Beschränkung so groß, daß die nichtgeimpften Kontrolltiere nur 20—25 Tage am Leben bleiben, so gehen die geimpften Tiere, bei denen also die beschränkte Ernährung erst 5—6 Tage nach der Impfung begann, schon nach weiteren 6—10 Tagen zugrunde. In diesem Falle hat sich also beim Beginn der Nahrungsverminderung der Tumor schon entwickelt und, da er nun die Nährstoffe hauptsächlich an sich reißt, so muß das Tier früher an Inanition sterben, als die nichtgeimpften Kontrollen. Wird endlich — und dieser Versuch ist von besonderer Bedeutung — die Ernährung 5—6 Tage nach der Tumorimpfung nur so weit beschränkt, daß die Tiere längere Zeit am Leben erhalten bleiben können, aber keinen Ueberschuß an Nährmaterial bekommen, so tritt eine allmähliche Hemmung des Tumorwachstums ein; und diese unterernährten Tiere bleiben länger am Leben als die normal ernährten, geimpften Kontrollen. In diesem letzteren Versuche Moreschis beruht aber die Hemmung des Tumorwachstums nicht auf einer einseitigen, durch den Hungerreiz bedingten Aviditätssteigerung der Körperzellen. Denn da hier die Ernährungsbeschränkung erst 5—6 Tage nach der Impfung einsetzt, so muß sich der Hungerreiz auch auf die Tumorzellen erstrecken, und das Aviditätsdifferential zwischen Tumor- und Körperzellen braucht keine Störung zu erleiden. Bleibt aber dieses Differential konstant, so sollte man glauben, daß die unterernährten Tiere früher zugrunde gehen als die normal ernährten. Tatsächlich findet nun aber das Gegenteil statt. Dies ist nach Ehrlich nur so zu erklären, daß nicht der Mangel an den allgemeinen Nährsubstanzen, sondern die Verarmung an den für das Leben des Organismus überaus wichtigen, aber quantitativ in keiner Beziehung zu den allgemeinen Nährstoffen stehenden spezifischen autogenen Substanzen den Tod der Tiere herbeiführt. Sie sterben, wenn der Tumor so groß geworden ist, daß er diese spezifischen Substanzen dem Körper völlig entzieht. Dies geschieht aber bei unterernährten Tieren infolge ihrer langsamen Entwickelung später als bei normal ernährten.

Wir ersehen also aus diesen Versuchen, die mit dem maximal virulenten und besonders exhaustiven polymorphzelligen Sarkomstamm angestellt wurden, deutlich die Abhängigkeit der Tumorentwickelung von der Ernährung. Die scheinbar paradoxe Tatsache, daß die unterernährten Tiere länger leben, als die normal ernährten, beruht eben darauf, daß bei letzteren infolge der rapiden Entwickelung des Tumors die Inanition früher eintritt als bei ersteren, bei denen der Tumor gar nicht oder nur langsam zur Entwickelung kommen konnte.

Bei den hier in Frage kommenden Nährsubstanzen handelt es sich ja keineswegs bloß um die normalen Nährstoffe, sondern in gleicher Weise um spezifische, autogene, organbildende Stoffe, die nicht nur in der embryonalen Entwickelung, sondern auch im postembryonalen Leben eine bedeutungsvolle Rolle spielen. Es ist dies ein Punkt von der allergrößten Wichtigkeit, denn ohne die Annahme solcher autogenen Stoffe sind die Wachstumserscheinungen schon des normalen Organismus nicht zu erklären. Sie sind die vornehmliche Ursache, daß bestimmte Organe sich in bestimmten Perioden des Lebens, z. B. in der Pubertätszeit, besonders kräftig entwickeln. Sie beherrschen aber nicht nur das Wachstum, sondern auch die Erhaltung der Organe, und wir müssen aus der Tatsache, daß das Wachstum sich zu ver-

schiedenen Zeiten des Lebens so different verhält und in einem für die Species charakteristischen Moment überhaupt zum Stillstand kommt, auf eine quantitativ verschiedene Bildung dieser autogenen Substanzen schließen. Denn würde das Körperwachstum lediglich von den banalen Nährstoffen abhängen, so wäre es unverständlich, warum überhaupt ein Stillstand eintritt, und nicht in jedem Fall Riesendimensionen erzielt werden.

Es erklärt sich daraus noch manche andere Erscheinung. Zunächst die Tatsache, daß Tumorimpfungen auf jungen Tieren besser angehen als auf alten. Im ersteren werden also den Geschwulstzellen die für ihr Wachstum notwendigen Stoffe viel reichlicher geboten, als im letzteren. Andererseits versteht man den von Murray erhobenen, aber nach unserer Meinung nicht erklärten Befund, daß die auf Kosten des Tumors stattfindende Gewichtsabnahme des Organismus bei alten Tieren viel später auftritt als bei jungen. Letztere brauchen eben sehr reichliche Mengen der betreffenden autogenen Substanzen zu ihrem Wachstum, und da ihnen diese durch die avideren Tumorzellen weggenommen werden, so tritt sehr bald ein Wachstumsstillstand ein. Bei alten Tieren dagegen, die sehr viel weniger Ansprüche an diese Stoffe stellen, macht sich der Ausfall entsprechend geringer und später geltend. Nur wenn besonders exhaustiv wirkende Tumoren zur Verwendung kommen, wie dies in den Moreschischen Versuchen geschah, tritt auch bei alten Tieren sehr bald eine Erschöpfung an den autogenen Nährsubstanzen ein.

Ich darf hier ferner an die zuerst von Haaland beobachtete und später von Borrel und vielen anderen bestätigte Tatsache erinnern, daß gravide Tiere häufig gegen Tumorimpfungen immun sind, offenbar deswegen, weil die für das Wachstum nötigen Stoffe fast vollständig zum Aufbau der Embryonen verwendet werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von Cuénot & Mercier, daß bei einem laktierenden Tier der Impftumor nicht zurückgeht, wenn nur ein Junges vorhanden ist, die Mammae also nur wenig in Anspruch genommen werden. Vermutlich beruhen die differenten Resultate, die z. B. Lewin, Fichera u. a. erhalten haben, darauf, daß die in der Gravidität vermehrt produzierten spezifischen Nährstoffe bei dem Vorhandensein zahlreicher Embryonen von diesen vollständig absorbiert, bei wenigen Embryonen aber zum größten Teil nicht verbraucht werden und dann sogar dem Tumorwachstum zu gute kommen können.

Wenn die athreptische Immunität bei den Tumoren des Menschen nicht so scharf zur Erscheinung kommt, so liegt das wesentlich daran, daß wir hier Geschwülste von so enormer Proliferationsenergie wie bei den Mäusen nicht kennen. Immerhin sind auch hier Tatsachen bekannt, die höchst wahrscheinlich auf athreptische Einflüsse zu beziehen sind. Ich meine die häufig sehr auffallende Lokalisation der Metastasen in gewissen Organsystemen, ein Verhalten, das — wie auch von pathologisch-anatomischer Seite, so von Axhausen und auch von Askanazy — zugegeben wird, rein anatomisch nicht erklärt werden kann. Wir wissen aus den Untersuchungen M. B. Schmidts und anderer, daß metastatisch verschleppte Zellen reichlich zugrunde gehen, und wahrscheinlich findet dieser Untergang in sehr erheblichem Umfange statt. Wenn wir daher sehen, daß gewisse Krebse, wie z. B. die der Prostata und Thyreoidea mit Vorliebe das Knochen-

system befallen, so liegt die Annahme nahe, daß unter den wahrscheinlich zahllosen, im Körper verstreuten Carcinomzellen sich gerade die im Knochensystem besonders zahlreich entwickelt haben, weil sie hier die für ihr Wachstum günstigsten Bedingungen fanden. Axhausen spricht es daher geradezu aus, daß die athreptische Immunität Ehrlichs wohl auch für einzelne Organsysteme Geltung haben dürfte.

Wachstumsbegünstigung.

Als Gegenstück zu der Geschwulstimmunität ist in der Literatur auch mehrfach die wachstumsbegünstigende Wirkung einer vorangegangenen Impfung verzeichnet worden. Die erste Mitteilung hierüber stammt von Flexner & Jobling. Sie konstatierten bei ihren Rattentumoren, daß vorherige intraperitoneale Injektion einer eine halbe Stunde auf 56° C erhitzten Tumoremulsion wachstumsbegünstigend auf eine folgende Geschwulstimpfung wirkt, falls letztere 10—30 Tage später stattfindet. Die Begünstigung zeigt sich sowohl in einem schnelleren Wachstum, als in einer höheren Impfausbeute. In Erweiterung dieser Mitteilung konnten sie bald darauf berichten, daß dieser Effekt sich auch noch bei partiell immunen Tieren bemerkbar macht, bei denen also der aus einer früheren Impfung entstandene Tumor resorbiert oder stationär geblieben war. Kontrollversuche mit erhitztem Organbrei zeigten die Wachstumsbegünstigung nicht.

Gaylord konnte die Angaben von Flexner & Jobling bei seinem Spindelzellensarkom nicht bestätigen. Es scheint somit, daß der Geschwulststamm hierbei eine Rolle spielt. Dies ergibt sich auch aus den Untersuchungen Moreschis, der die wachstumsbegünstigende Wirkung einer vorherigen Mäuse-Mammainjektion nur bei dem Stamm 144 des Ehrlichschen Materials nachweisen konnte, aber nicht bei den Stämmen 5 und 11. Interessant ist, daß derselbe Autor auch durch Vorbehandlung der Mäuse mit Rattenmamma bei einem Zeitintervall von 9—15 Tagen zwischen Vor- und Nachimpfung eine Begünstigung des Wachstums, bei längerem Intervall von 30—37 Tagen dagegen eine Immunität erzielte. In einem gewissen Gegensatz hierzu behaupten Bashford, Murray & Haaland, daß eine Injektion von Spontantumoren nur in großen Dosen immunisiert, in kleinen dagegen, namentlich bei langem Zeitintervall zwischen erster und zweiter Impfung das Angehen der letzteren begünstigt. Nach Gay führt die Injektion einer Mischung von Tumorbrei mit dem Serum immuner Tiere bei normal immunen Tieren zu einer Virulenzsteigerung. Man wird gut tun, mit einer Verallgemeinerung derartiger gelegentlich erhobener Befunde recht vorsichtig zu sein. Ueberhaupt sind die Angaben über die begünstigende Wirkung des Tumorwachstums noch so widersprechend, daß es unbedingt weiterer umfassender Versuche bedarf, um die Bedingungen dieses Phänomens exakter zu formulieren.

Die experimentelle Erforschung der Geschwulstgenese.

So mannigfach und vielgestaltig die Bestrebungen gewesen sind, Geschwülste experimentell zu erzeugen, so stimmen sie doch zum großen Teil darin überein, daß sie zur Stütze bestimmter Theorien unternommen worden sind. Die Theorie ist also meist nicht das Ergebnis des Versuches, sondern das Produkt sei es spekulativer Ueber-

legung, klinischer Erfahrung oder histologischer Beobachtung. Dem Versuche selbst kommt wesentlich die Rolle einer Probe auf das Exempel zu. In der sich aus diesem Verhältnis ergebenden Tatsache, daß das Experiment vielfach in einer mehr oder weniger vorgefaßten Meinung angestellt wird, liegt eine schwere Gefahr für die Objektivität des Urteils. Besonders störend tritt dieses Moment bei den experiperimentellen Beweisen der parasitären Theorie hervor, zumal die Schwierigkeiten einer scharfen Definition des Geschwulstbegriffes der laxeren Deutung des Experiments Tür und Tor öffnen. Der Wert der hier zu erwähnenden Versuche erleidet ferner dadurch eine erhebliche Einbuße, daß negative Resultate nichts gegen die betreffende Theorie beweisen. Das in der Formulierung der Theorie zum Ausdruck gebrachte Moment kann im konkreten Fall für die spontane Entstehung einer Geschwulst von entscheidender Bedeutung sein, ohne daß damit die Bedingungen der Tumorgenese erschöpft sind. So ist es beispielsweise eine offene Frage, wie weit neben anderen geschwulsterregenden Faktoren die Körperdisposition in Betracht gezogen werden muß. Vor allem aber ist zu berücksichtigen, daß wir in gänzlicher Unkenntnis der Bedeutung, die den angeschuldigten Momenten für die Geschwulstbildung zukommt, die Bedingungen bei der experimentellen Prüfung nur sehr roh herzustellen vermögen. Dies trifft in besonders sinnfälliger Weise bei denjenigen Experimenten zu, die zur Stütze der Irritationstheorie unternommen sind. Zwar will Martin, wie Ledoux-Lebard angibt, durch intravenöse Injektion von Crotonöl Lungenepitheliome erzeugt haben, doch konnte Alberts bei seinen mannigfach variierten Nachprüfungen weder die Martinschen Angaben bestätigen, noch auch durch irgendwelche mechanischen oder chemischen Reizungen geschwulstähnliche Bildungen erzielen. Auch Hanau, der im Anschluß an die Volkmannschen Mitteilungen über den Paraffinkrebs Monate hindurch verschiedene Teersorten auf das Skrotum von Ratten einpinselte, erhielt keine Resultate. Dagegen gibt Brosch ein angeblich sicheres Mittel an, um bei Tieren eine Art atypischer Epithelwucherung zu erhalten. Er erzeugte am Rücken der Tiere eine Quetschwunde, die nach Entfernung des sich bildenden Schorfes mit Xylolparaffin eingerieben wurde. Sobald die Infiltration nachließ, wurde die Prozedur erneuert. Dies geschah 8—12 Wochen lang. Wenn es auch verständlich ist, daß nach solcher Behandlung eine gesteigerte Epithelproliferation eintrat, so muß doch betont werden, daß Brosch richtige Carcinome auf diese Weise nicht erzeugt hat. Eine atypische Epithelwucherung beschreibt auch Fütterer bei einem künstlich gesetzten Magengeschwür eines Kaninchens, wenngleich der Autor nicht soweit geht zu behaupten, daß es ihm geglückt sei, einen wirklich malignen Tumor zu erzeugen.

Unter den auf die künstliche Erzeugung von Tumoren gerichteten Bestrebungen nehmen ohne Zweifel die Experimente B. Fischers eine bemerkenswerte Stellung ein. Auf Grund von Vorstellungen, die der Ribbertschen Geschwulsttheorie entsprechen, versuchte Fischer durch Hervorrufung chronischer entzündlicher Prozesse die organischen Beziehungen zwischen Bindegewebe und Epithel so zu verändern, daß eine Epithelwucherung ausgelöst wurde. In entscheidender Weise gelang ihm dies erst, als er in die Haut des Kaninchenohres unter hohem Druck Olivenöl injizierte, in dem Scharlach R bis zur Sättigung gelöst war. Die unter diesen Verhältnissen auftretenden Epithel-

wucherungen boten histologisch um so mehr das Bild eines Krebses, als neben reicher Zapfen- und Hornperlenbildung auch eine Arrosion des Ohrknorpels beobachtet wurde. Trotzdem hatte sich Fischer von Anfang an dagegen gewehrt, einen echten Krebs erzeugt zu haben, da erstens das scheinbar infiltrative Wachstum nach seiner Ansicht als Folge einer mechanischen Verletzung des Knorpels anzusehen sei, und zweitens der ganze Prozeß keinen progredienten Charakter hat, sondern mit der Resorption des eingeführten Oels zum Stillstand kommt und unter Bildung cholesteatomähnlicher Massen ausheilt. Nichtsdestoweniger vindiziert Fischer seinen Versuchsresultaten eine große geschwulsttheoretische Bedeutung. Er sieht dieselbe in einer spezifisch chemotaktischen Wirkung bestimmter, von ihm Attraxine genannter Körper auf gewisse Zellen, in diesem Falle die Epidermiszellen, und glaubt, daß in einer derartig spezifischen Wirkung auf irgendwie aus dem Verband gelöste Zellen die spontane Geschwulstentstehung ihre Erklärung finde.

Die vielfach nachgeprüften Fischerschen Befunde sind objektiv allgemein bestätigt worden. Nicht so ihre Deutung. Nach Jores erstreckt sich die Epithelproliferation in erster Linie auf die oberen Teile der Haarbälge. Das Hauptmoment ist hierbei auf den direkten Kontakt des Oels mit dem Epithel zu legen, das die Neigung hat, neu entstandene Flächen zu bekleiden. Damit ist jedoch, wie bereits Fischer in seiner ersten Arbeit betont hat, die offenbar spezifische Wirksamkeit des Scharlachöls gegenüber der des reinen Olivenöls nicht erklärt. Stahr, der ebenfalls die chemotaktische Erklärung Fischers ablehnt, legt das Hauptgewicht für das Gelingen des Versuches auf die anatomische Beschaffenheit des Kaninchenohres. Die Ansicht von Wyss, daß entsprechend seiner Krebstheorie die durch die Injektion bedingte Ernährungsstörung die betreffenden Epithelzellen gleichsam selbständig mache, ist an sich wenig plausibel und durch eine Arbeit Greischers, die speziell den Einfluß veränderter Zirkulationsverhältnisse auf die Entstehung atypischer Epithelwucherungen zum Gegenstand hat, widerlegt worden. Greischer kommt zu dem Schluß, daß die Beziehungen der Gefäßweite zur Epithelproliferation lediglich in dem Eliminationstempo der die Proliferation auslösenden Substanzen bestehen.

Eine interessante, übrigens von Fischer selbst schon als möglich hingestellte Erweiterung fanden seine Versuche durch Stöber, der auf Grund der Tatsache, daß Blasenerkrankungen mit konsekutiver Geschwulstbildung bei Fabrikarbeitern vorkommen, die sich mit der Darstellung von dem Scharlach R nahestehenden Amidoverbindungen des Benzols und Naphthalins beschäftigen, ölige Lösungen von Amidobenzol, Amidoazotoluol, p-Toluidin und a-Naphthylamin auf ihre biologische Wirkung prüfte. In der Tat erhielt er mit allen typische Epithelwucherungen, am stärksten mit Naphthylaminöl. Uebrigens hatte er später Gelegenheit, einen entsprechenden, obwohl geringeren Effekt auch am Menschen mit Scharlach R und Amidoazotoluol zu erzielen.

Von nicht geringer Bedeutung scheint es mir, daß in neuer Zeit Stöber & Wacker ihre Versuche auch auf solche Substanzen ausgedehnt haben, die im tierischen Organismus unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen eine Rolle spielen, vor allem auf Eiweißspalt- und Fäulnisprodukte. Bisher zeigten nur organische Stoffe

basischen Charakters, die fettlöslich sind, besonders Indol und Skatol, weniger Pyridin, die Fähigkeit, nach wiederholten subkutanen Injektionen am Kaninchenohr Epithelwucherungen zu erzeugen, die von echtem Krebs nicht zu unterscheiden waren. Die tiefere Bedeutung dieser Versuche sehen sie in der Möglichkeit, daß die Spaltprodukte der betreffenden Körper an der wachsenden Zelle verankert werden und ihr neue atypische Eigenschaften verleihen. Allerdings beruht diese Anschauung auf der neuerdings wahrscheinlicher werdenden Voraussetzung, daß die Eiweißkörper der Tumorzelle einen abnormen Aufbau besitzen.

Nach der von WACKER & SCHMINCKE gegebenen Uebersicht über alle bisher zur Erzeugung von Epithelproliferation angewandten Substanzen scheint Lipoidlöslichkeit Vorbedingung der Wirksamkeit zu sein. In ihren eigenen Versuchen zeigten sie, daß der Säuregrad des fettigen Vehikels für das Zustandekommen wichtig ist. Ranzige Fette wirken viel stärker. Bemerkenswert ist, daß sie Wucherungen besonders schön auch mit solchen Substanzen bekommen haben, die klinisch schon lange mit der Carcinombildung in Beziehung gebracht werden, wie Tabaksteer, Rohparaffinöl etc. Die namentlich durch die Veröffentlichungen klinischer Fälle von PORTER & WITE sichergestellte krebserregende Wirkung starker, lange Zeit fortgesetzter Röntgenbestrahlungen hat neuerdings eine bemerkenswerte, experimentelle Stütze in den Versuchen von P. MARIE, CLUNET & RAULOT-LAPOINTE gefunden, denen es durch intensive Bestrahlung weißer Ratten gelang, Geschwüre zu erzeugen, auf deren Boden sich, bei gleichzeitiger Abnahme der Heilungstendenz, ein echtes transplantables Spindelzellensarkom entwickelte.

Zahlreich sind die zur Stütze der COHNHEIMschen Theorie unternommenen Transplantationen von embryonalem Gewebe. Von jeher ist dieser Theorie entgegengehalten worden, daß die Versprengung embryonaler Keime allein das Auftreten von Geschwülsten im späten Alter nicht zu erklären imstande ist. Es muß offenbar noch ein unbekanntes, die plötzliche schrankenlose Wucherung auslösendes Moment hinzukommen, dem wir im Experiment nicht gerecht zu werden vermögen. Da jedoch für zahlreiche angeborene Tumoren die COHNHEIMsche Theorie einer Ergänzung kaum zu bedürfen schien, und für andere die embryonale Keimverlagerung sicher zu Recht bestand, so war eine experimentelle Prüfung von vornherein nicht ganz aussichtslos. Als erster hat ZAHN insofern einen gewissen Erfolg erzielt, als ihm der Nachweis gelang, daß transplantierter embryonaler Knorpel selbst dann noch Wachstumserscheinungen zeigte, wenn die Uebertragung auf ein artfremdes Tier erfolgte. Auch bei Ueberpflanzung eines ganzen embryonalen Knochens, beobachtete er Exostosen und Enchondrome, während die Transplantation von Geweben des erwachsenen Tieres keine Proliferation zur Folge hatte. Die scheinbar zugunsten der COHNHEIMschen Hypothese sprechenden Ergebnisse veranlaßten LEOPOLD zu einer Nachprüfung mit besonderer Berücksichtigung der Frage, ob auch die einzelnen Stadien der embryonalen Entwickelung Unterschiede des Impferfolges bedingten. Dies scheint in der Tat der Fall zu sein; je jünger die Embryonen waren, ein um so stärkeres Wachstum zeigten die überpflanzten Knorpelstückchen. So erreichten die Knorpelpartikelchen eines $2^1/_2$ cm langen Kaninchenembryos das 300-fache ihrer ursprünglichen Größe. LEOPOLD steht

nicht an, in seinen Resultaten einen Beweis für die Richtigkeit der Cohnheimschen Theorie zu erblicken, zumal er die Beobachtungen genügend lange fortgesetzt zu haben glaubt, um an der Tumornatur der gewucherten Knorpelmassen keinen Zweifel zu hegen. Demgegenüber muß jedoch betont werden, daß er ebenso wie Zahn auch eine Resorption der gebildeten Tumoren erwähnt, so daß der Beweis für die Möglichkeit, auf diesem Wege Dauergeschwülste zu erzeugen, nicht erbracht ist. Auch F. Fischer hat in keinem seiner zahlreichen und überaus sorgfältig angestellten Experimenten eine Stütze für die Cohnheimsche Theorie finden können.

Mit einer sehr verfeinerten Technik stellten Birch-Hirschfeld & Garten ihre Versuche an. Sie zerzupften sehr junge Embryonen und injizierten dieselben in die Leber. Maßgebend waren für sie bei dieser Versuchsanordnung folgende Gesichtspunkte: Zunächst war anzunehmen, und auch schon durch die Leopoldschen Resultate bis zu einem gewissen Grade bewiesen worden, daß die Zellen sehr junger embryonaler Stadien eine besonders starke Proliferationsenergie besitzen. Ferner schien es wahrscheinlich, daß durch vorhergehendes Zerzupfen die Ernährung der injizierten Massen begünstigt wurde. Die Leber aber wählten sie teils wegen ihres charakteristischen Baues, der eine Unterscheidung von den eingeführten Zellen wesentlich erleichterte, teils wegen der hier obwaltenden besonders vorteilhaften Ernährungsbedingungen. In der Tat gelang es ihnen bei Ziege, Kaninchen, Huhn, Salamander und Frosch, nicht nur tumorartige Bildungen zu erzeugen, sondern teilweise auch eine weitere Differenzierung der Embryonalzellen zu konstatieren. Aber auch unter diesen Verhältnissen kam es nicht zu einer dauernden Geschwulstbildung, da die gewucherten Massen schließlich einer vollkommenen Resorption unterlagen.

Wilms erzielte besonders durch mehrfache, in Abständen von 8 Tagen vorgenommene Implantationen von sehr jungen Hühnerembryonen bei 2—3 Wochen alten Hühnern und Hähnen teratoide Bildungen, in denen ebenfalls eine weitere Differenzierung der embryonalen Gewebe zu beobachten war. Auch hier sistierte das Wachstum nach einiger Zeit, um von einer vollständigen Resorption gefolgt zu werden. Interessant ist, daß nach den Angaben von Wilms auch bei dem Wirtstier eine Art Disposition für das Angehen der transplantierten Massen vorhanden sein muß, da immer nur bei bestimmten Tieren ein Impferfolg zu konstatieren war. Aehnliche Resultate hatte auch Nichols in einem Falle embryonaler Transplantation. Völlig negativ verliefen die Versuche Fränkels, der sowohl die Keimdrüse von Embryonen, als auch Placentarstückchen auf die verschiedenste Weise verimpfte.

Ausgedehnte Versuche stellte v. Tiesenhausen an Hühnern an. Am geeignetsten zur Transplantation erwiesen sich 5-tägige Embryonen, die in 14 unter 16 Fällen weiterwuchsen, aber auch bei 6—8-tägigen war das Resultat in $^2/_3$ der Fälle positiv. Die günstigste Impfstelle bildet der Brustmuskel. Die Gewebe differenzieren sich weiter und können Monate bestehen bleiben, werden aber schließlich doch resorbiert.

Eine Fülle interessanter Angaben, auf die im einzelnen hier nicht eingegangen werden kann, enthalten die zahlreichen Publikationen Férés, die ebenfalls die Teratombildung beim Huhn durch Injektion

von Hühnerembryonen zum Gegenstand haben. Féré konnte über jahrelang persistierende Teratome berichten, ohne daß freilich eine Weiterentwickelung zu echten Blastomen stattfand.

Neben der von Wilms sowohl wie von Féré konstatierten individuellen Disposition gelang es Askanazy in seinen bedeutsamen Studien eine auffallende Artdisposition der weißen Ratten für die Bildung derartiger Teratome nachzuweisen. Zweckmäßig benutze man keine jungen Föten, sondern ältere Embryonen. Besonders interessant ist die von ihm festgestellte wachstumbegünstigende Wirkung des Aethers, auf die schon früher Reinke bei Linsentransplantation aufmerksam gemacht hatte. In der Tat gelang es ihm, unter diesen Verhältnissen aus einem Teratoid ein transplantables Sarkom entstehen zu sehen. Obwohl Schmincke & Freund nach den Mitteilungen von Borst durch Zusatz von Aether oder Indol keine Wachstumssteigerung erzielen konnten, hält Askanazy doch neuerdings seine Behauptung aufrecht und bekräftigt sie durch bemerkenswerte Beobachtungen. Während nämlich in seinem, einige hundert Tiere umfassenden Rattenmaterial nie ein Spontantumor aufgetreten war, sah er bei 2 unter 8 Ratten nach Injektion eines in Aetherwasser aufgehobenen Fötalbreies, Geschwülste entfernt vom Injektionsort auftreten, und zwar einmal ein scirrhöses Carcinom im Mediastinum anticum und ein anderes Mal ein hämorrhagisches Sarkom mit Riesenzellen, Knorpel- und Knochenplättchen am Halse. Der injizierte Embryonenbrei stand 3 resp. 5 Tage extra corpus in Aetherwasser. Askanazy ist in der Deutung dieser auffallenden Befunde sehr vorsichtig, weist aber die Möglichkeit eines Zusammenhanges nicht völlig von der Hand. Die Suche nach einem Ersatz des Aethers führte ihn auf die Anwendung lipolytischer Stoffe, und zwar entsprechend der Theorie von Meyer & Overton auf Narkotika, unter denen das Chloralhydrat besondere Wirkungen zu entfalten schien, denn in einem Fall entwickelte sich aus dem Teratoid nach mehr als einjährigem Bestand ein Plattenepithelcarcinom, das leider nicht weiter verimpft wurde. Endlich berichtet Askanazy über die Bildung eines Pseudomyxoms bei einer Ratte, der einer ihrer Embryonen als Brei in die Bauchhöhle gegossen wurde.

Trotz der von Askanazy betonten Artdisposition der Ratte für Teratoide kommt diesen hochinteressanten Resultaten doch entschieden eine allgemeinere Bedeutung zu und fordert zu einer weiteren Verfolgung des zwar mühseligen und zeitraubenden, aber aussichtsvoll betretenen Weges auf.

Ueber eine sehr merkwürdige, hierher gehörige Beobachtung berichtet Neuhäuser. Das Studium der Strumae suprarenales aberratae veranlaßte ihn, Nebennieren von Kaninchenembryonen und neugeborenen Tieren in die Niere erwachsener Kaninchen zu implantieren. In einem dieser Versuche, für die sich entsprechend den Angaben Askanazys ältere Embryonen besser eignen als junge, hatte er ein überraschendes Ergebnis. Die von einem schon einige Tage alten Kaninchen stammende Nebenniere wuchs zu einem Tumor aus, der sich nicht mehr scharf von der Niere abgrenzte. Die Neubildung setzte sich im wesentlichen aus epitheloiden, den Rindenzellen der Nebenniere entsprechenden Zellen zusammen, die auch in Gefäßen und Lücken des Bindegewebes epithelartig angeordnet nachweisbar waren. Auch Zeichen von destruktivem Wachstum waren bemerkbar. N.

weist auf die große Aehnlichkeit der künstlich erzeugten Tumoren mit echten GRAWITZschen Geschwülsten hin. Man wird natürlich aus einer derartigen Beobachtung, so lange sie vereinzelt bleibt, keine allzu weitgehenden Schlüsse ziehen dürfen, immerhin verdient sie besonders vermerkt zu werden.

Aus den umfangreichen Versuchen FICHERAS hebe ich den interessanten Befund hervor, daß bei graviden Tieren die Entwickelung des geimpften Breis nach Entfernung des Uterus am stärksten ist und am längsten anhält. Auch histologisch wurde unter diesen Verhältnissen reiche Entwickelung aller 3 Keimblätter mit Anlage und weiterer Ausbildung von Organen beobachtet. Hierbei kam es häufig zu atypischen Formationen. Wurde der Uterus dagegen nicht entfernt, so war die Breientwickelung normal, oder, falls sehr viele Embryonen vorhanden waren, subnormal, mit viel nekrotischen Partien. Impfung gravider, hysterektomierter Ratten mit artfremdem Embryonenbrei hatte gänzlich negatives Resultat.

An die Transplantationen embryonalen Gewebes schließen sich diejenigen Experimente an, die zur Prüfung der RIBBERTschen Theorie unternommen wurden. A priori könnte es scheinen, als ob die Bedingungen für diese Versuche bei dem einheitlichen genetischen Prinzip, das RIBBERT mit seiner Hypothese in die Geschwulstlehre eingeführt hat, nämlich die Sprengung von Parenchymzellen aus dem natürlichen Verbande, unschwer zu realisieren sei. Indessen hat schon RIBBERT betont, und auch LUBARSCH stimmt ihm darin bei, daß dieser Vorgang so, wie es bei der natürlichen Geschwulstentstehung angenommen werden müßte, experimentell nur ganz unvollkommen nachzuahmen ist. Denn im Versuch kann weder die Ernährungsschädigung der künstlich verlagerten Zellen ganz eliminiert, noch eine so weitgehende Zellisolierung erzielt werden, wie die Theorie es zum mindesten wünschenswert erscheinen läßt.

Nichtsdestoweniger hat RIBBERT selbst gezeigt, daß kleinste Gewebsstückchen, in die Lymphdrüse oder Bauchhöhle verpflanzt, meist nicht ohne weiteres zugrunde gehen, sondern, nachdem sie eine Veränderung, die er als Entdifferenzierung auffaßt, durchgemacht haben, viele Monate erhalten bleiben können. Er hat damit jedenfalls den Beweis einer gewissen Selbständigkeit transplantierter Zellen geliefert, ein Moment, das immerhin eine nicht unwirksame Stütze für seine Theorie abgibt.

Allerdings gelangte LUBARSCH bei der Deutung seiner zahlreichen überaus sorgfältigen Nachprüfungen der RIBBERTschen Versuche zu einer wesentlich anderen Auffassung. LUBARSCH implantierte in mannigfachen Variierungen bei Kaninchen Speicheldrüse, Schilddrüse, Hoden, Nebenhoden, Knorpel, Leber, Niere und Ureter in Niere, sowie gelegentlich in Leber, Bauchhöhle usw. Für den Erfolg war weniger der Ort, auf den transplantiert wird, als die Natur des transplantierten Gewebes maßgebend. Die Resultate lassen sich dahin zusammenfassen, daß gewöhnlich die Hauptmasse der überpflanzten Stücke zugrunde geht, während die überlebenden Epithelien eine mehr oder weniger ausgebreitete, vorübergehende Proliferation aufweisen. Die Ursache dieser Gewebsneubildung sieht LUBARSCH nicht in der Gewebsverlagerung, sondern in der Gewebsnekrose, da sie ausbleibt, wenn, wie nach Verlagerung von Ureter- und Nierenbeckenschleimhaut, Nebenhoden und Knorpel, nichts von dem implantierten Gewebe zugrunde

geht. Die Entdifferenzierung Ribberts hält er für einfache Zellatrophie mit Zunahme des Chromatingehaltes der Kerne. Bemerkenswert ist, daß er bei oberflächlicher Verlagerung von Lebergewebe in das betreffende Organ fibroadenomähnliche Bildungen hat auftreten sehen, deren spätere Resorption er zwar für wahrscheinlich hält, die ihn aber immerhin bestimmen, für einen Teil der einfach hyperplastischen Neubildungen die Verlagerungstheorie anzuerkennen.

Auch Lengemann, der unter Lubarsch gearbeitet hat, sah niemals bei der Verlagerung von Parenchymzellen Dauergeschwülste entstehen. Er bemerkt, daß nach seinen Erfahrungen transplantiertes embryonales Zellmaterial eine entschieden größere Widerstandskraft besitzt, als erwachsenes. Ebensowenig erzielte Fütterer durch Verlagerung von Epithelzellen irgendein Resultat.

Ueber ein Weiterwachsen transplantierter Uterusschleimhaut in der Milz desselben Kaninchens berichtete Stilling auf der Naturforscherversammlung in Kassel.

Nichols hat mit der Verimpfung der verschiedenartigsten Gewebe auf dasselbe Tier bei Meerschweinchen und Kaninchen völlig negative Resultate gehabt. Nur bei Haut- und Schleimhauttransplantationen entstanden Cysten, die eine gewisse Zeit wuchsen, um dann stationär zu bleiben. Derartige den traumatischen Epithelcysten entsprechende Bildungen hatten schon Kaufmann & Schwenninger bei Enkatarrhaphien beschrieben. Lambert-Lack will in einem Fall dadurch eine multiple Carcinose erzielt haben, daß er Zellen von der Schnittfläche eines Kaninchenovariums abstrich und so in innige Berührung mit dem Peritoneum brachte, doch weist Lubarsch die Richtigkeit der Beobachtung zurück, und Fränkel gelangte bei Nachprüfungen, welche die Technik Lacks in allen Einzelheiten innehielten, zu völlig negativen Resultaten.

Die parasitären Theorien.

Aus dem Altertum stammt die in das Mittelalter und die Neuzeit überkommene, dem naiven Empfinden am meisten entsprechende Vorstellung, daß speziell die bösartige Geschwulst, der Krebs schlechtweg, ein dem Körper fremdes, an ihm wie ein Parasit nagendes Gebilde darstellt. Durch den von Johannes Müller erbrachten Nachweis der Uebereinstimmung seiner zelligen Elemente mit denen des Körpers hat diese alte Auffassung eine dem modernen Denken angepaßte, durch den Siegeslauf der Bakteriologie wesentlich mitbestimmte Modifikation erhalten, dergestalt, daß die Ursache des Krebses vielfach in kleinsten Lebewesen gesucht wird, über deren Form und Klassifizierung bis zum heutigen Tage die weitgehendsten Meinungsverschiedenheiten bestehen.

Es kann nicht die Aufgabe eines nur die experimentelle Geschwulsterforschung berücksichtigenden Betrachtung sein, auf die ungeheuer große Literatur einzugehen, die die parasitäre Aetiologie der malignen Geschwülste rein histologisch zu ermitteln versucht. Wir beschränken uns vielmehr auf diejenigen Arbeiten, in denen der Versuch gemacht wurde, die fraglichen Parasiten zu kultivieren bzw. durch ihre Ueberimpfung analoge Geschwülste zu erzeugen. Soweit mit diesen Versuchen auch Heilbestrebungen verbunden sind, werden dieselben sogleich im Anschluß an die betreffenden Theorien besprochen werden.

Ueber die erste bakteriologische Periode der parasitologischen Krebsforschung, die durch die bekannten Kulturversuche SCHEUERLENS inauguriert wurde, könnte ich mit Stillschweigen hinweggehen, wenn ihr nicht noch in den letzten Jahren in DOYEN ein eifriger Vertreter entstanden wäre. Aber auch sein Universalparasit, der Micrococcus neoformans, darf heute nur noch historisches Interesse beanspruchen, zumal die kurative Verwendbarkeit der aus demselben hergestellten Toxine fast allgemein abgelehnt sein dürfte.

Die bakteriologische Aera der Krebsforschung wurde sehr bald von der der Protozoenätiologie abgelöst. Die überwiegende Mehrzahl der hierhergehörigen Arbeiten entzieht sich unserer Besprechung, da die Begründung dieser Theorie vorzugsweise rein histologisch versucht wurde. Bei dem eigentümlichen Wege jedoch, den diese Forschung namentlich durch das Einbeziehen gewisser Pflanzenkrankheiten im Laufe der Zeit eingeschlagen hat, ist auch das Experiment wiederholt herangezogen worden. Ueber die Klassifikation der als Protozoen angesprochenen Gebilde herrscht allerdings nichts weniger als Uebereinstimmung.

SJÖBRING vertrat den Standpunkt, daß es sich um Rhizopoden handelt. Er hat dieselben auf besonders hergestellten Nährböden gezüchtet und gibt eine genaue Schilderung dieser nur im frischen Zustand der Untersuchung zugängigen Organismen. Er berichtet des weiteren über gelungene Impfungen auf Mäuse, bei denen er ein regelrechtes Zylinderzellcarcinom, eine mit atypisch gewucherten Epithelien ausgekleidete Cyste, ein von der Epididymis ausgegangenes multilokuläres Kolloidkystom, sowie ein Talgdrüsenadenom entstehen sah. Die Angaben SJÖBRINGS sind besonders von ISRAEL eingehend geprüft und als unhaltbar zurückgewiesen worden.

ROBERTSON & JOUNG behaupten, daß das Tumorwachstum im Zusammenhang mit Protozoen steht, die in ihrer Lebensgeschichte der Haemamoeba malariae, Badhania utricularis und Plasmodiophora Brassicae ähnlich sind.

Die histologische Aehnlichkeit der sogenannten PLIMMERschen Körperchen bzw. der mit ihnen wohl identischen, v. LEYDENschen Vogelaugen mit der Plasmodiophora brassicae, dem Parasiten des Kohlkropfes, gab mehrfach Veranlassung zu Impfungen mit diesem Parasiten und verschiedenen Chytridiaceen. Während BEHLA bis in die neueste Zeit hinein warm für die ätiologische Bedeutung dieser Parasiten eintritt, gibt PODWYSSOTZKI an, durch Proliferation von Kohlhernienstückchen nur mesodermale Geschwülste erzielt zu haben. In denselben waren zwar Plasmodiophorasporen und Kernproliferation nachweisbar, doch erreichten die Neubildungen beim Kaninchen schon nach 20—25 Tagen ihre maximale Größe, um unter Käsebildung allmählich resorbiert zu werden.

Absolut negativ verliefen dagegen die ausgedehnten und sehr sorgfältigen Versuche LÖWENTHALS mit Plasmodiophora Brassicae, Synchytrium taraxaci, Synchytrium anemones, Olpidium Dicksonii und Zygorhizidium Willei.

In einer sehr umfangreichen Monographie sucht BOSC den histologischen und experimentellen Nachweis zu führen, daß Sporozoen als die Erreger der bösartigen Tumoren anzusehen sind. Er hat nicht nur die übrigens untereinander differenten Entwicklungszyklen seiner Parasiten in derselben Geschwulst verfolgen, sondern auch

auf den verschiedenen Nährböden (Ascitesflüssigkeit, Pferdeserum, flüssige Medien, die Eiereiweiß und Kaninchen- oder Hundeblut mit Blutegelextrakt enthielten) Kulturen anlegen können. Eine Weiterzüchtung dieser Kulturen gelang ihm nicht. Trotz der angeblich positiven Uebertragung maligner Tumoren auf Tiere bildet seine Beweiskette insofern keinen geschlossenen Ring, als er nicht mit den von ihm kultivierten Sporozoen, sondern mit rein isolierten Formen (Coccidie oviforme, Klossia, Kystes du Lombric) Geschwülste erzeugte. Welcher Natur die letzteren waren, geht aus der Beschreibung Boscs nicht mit genügender Schärfe hervor. Sein Standpunkt wird am besten charakterisiert durch den Satz: „La structure de la tumeur n'a donc aucune valeur générale au point de vue pathogénique; le parasit et tout son étude nous permet de comprendre le développement, sous son influence, des productions néoplasiques."

Mit der Reserve hinsichtlich der Protozoennatur, die der Autor selbst bei der Klassifizierung seines Parasiten walten läßt, erwähne ich an dieser Stelle kurz die Untersuchungen SCHMIDTS, die teils von ihm selbst, teils von HOSEMANN & PROFÉ veröffentlicht worden sind. Das Besondere der SCHMIDTschen Anschauung besteht darin, daß er für seinen Parasiten einen zweiten Wirt annimmt, den er in einem aus malignen Tumoren in Reinkultur zu erhaltenden Schimmelpilz gefunden haben will. Der eigentliche Parasit macht also einen doppelten Entwickelungszyklus durch, den einen im Mukor des Schimmelpilzes, den anderen im tierischen Organismus. In der erstaunlich eingehenden Darstellung der überaus komplizierten Entwickelungsverhältnisse ist das Bestreben unverkennbar, die differenten Befunde zahlreicher Autoren zu einer allumfassenden Theorie zusammenzuschweißen. In diesem Mixtum compositum finden, allerdings anders gedeutet, die Blastomyceten SANFELICES und LEOPOLDS ebenso ihren Platz, wie die encystierten Zellen SCHÜLLERS und der Micrococcus neoformans DOYENS. Alle malignen Tumoren des Menschen und der Tiere beruhen auf demselben Parasiten. Dieser kann aus Mäusetumoren ebensogut gezüchtet werden, wie aus menschlichen Carcinomen. Mäusen injiziert, erzeugt er typische Geschwülste, die von v. HANSEMANN als Endotheliome diagnostiziert wurden. Eine greifbare immunisierende Wirkung hat PROFÉ weder auf aktivem, noch passivem Wege mit SCHMIDTschen Kulturen bei Mäusen erzielen können. Dagegen berichtet SCHMIDT selbst über günstige klinische Erfolge seiner „Kankroin" genannten, aus den Kulturen gewonnenen Flüssigkeit, besonders auch über spezifische Reaktionen Carcinomatöser gegen dieselbe.

Unter anderen haben auch ALY & ARONSOHN in einigen Fällen einen therapeutischen Erfolg mit dem jetzt „Antimeristem" genannten SCHMIDTschen Präparat gesehen, während z. B. BERESNEGOWSKY bei zwei zur Sektion gelangten Fällen, einem Gallertkrebs der Mamma und einem Kehlkopfcarcinom, als einzigen Effekt der SCHMIDTschen Behandlung multiple Hautabszesse im ersten Falle konstatieren konnte. In diesem Zusammenhange erscheint es nicht uninteressant, daß KOLB bei seinen Nachforschungen über das weitere Schicksal einiger angeblich günstig beeinflußter Kebsfälle ermitteln konnte, daß sie schließlich doch einen deletären Verlauf genommen haben.

Die Theorie von ADAMKIEWICZ, der, ebenso wie PFEIFFER, die Krebszellen selbst für körperfremde Parasiten, und zwar für Coccidien

hält, sowie seine therapeutischen Erfolge mit dem von ihm hergestellten und bis in die allerjüngste Zeit empfohlenen Cancroin glaubte ich der Vollständigkeit halber erwähnen zu müssen.

Eine eigenartige Krebstheorie hat Kelling aufgestellt und experimentell zu begründen versucht. Er leitet die malignen Tumoren nicht von den Zellen des geschwulsttragenden Individuums ab, sondern aus fremden Embryonalzellen, die auf irgendeinem Wege, vorzugsweise durch den Verdauungskanal, in den Körper gelangen und hier die Bedingungen zu einem unbegrenzten Wachstum finden.

Dem naheliegenden Einwand, daß diese Theorie die mehr oder weniger vollkommene Uebereinstimmung der Tumorzellen mit denen des Mutterbodens unerklärt läßt, glaubt Kelling mit der Hilfshypothese begegnen zu können, daß die fremden Zellen sich nur auf homologem Boden ansiedeln. Mit Recht bemerkt jedoch Ribbert hiergegen, daß die Vorliebe der Metastasen für bestimmte Organe keineswegs durch die Gleichartigkeit des Gewebes bedingt ist. Vor allem aber widerspricht die Kellingsche Theorie dem biologischen Grundgesetz, daß Organzellen im artfremden Organismus niemals zu dauernder Entwickelung gelangen, sondern nach beschränkter Zeit der vollkommenen Resorption unterliegen. Alles was Kelling im Gegensatz zu dieser tausendfältig gemachten Beobachtung zur Erklärung des schrankenlosen Wachstums artfremder embryonaler Zellen vorbringt, ist nichts als reinste Spekulation. Kelling hat seine Theorie sowohl durch Transplantation artfremder Zellen als durch spezifische Präzipitinreaktion zu stützen versucht, doch hat einerseits v. Hansemann die echte Tumornatur der von Kelling erhaltenen Bildungen energisch zurückgewiesen, während andererseits Fuld & v. Dungern den überzeugenden Nachweis erbrachten, daß die spezifische Präzipitinreaktion in dem Umfang, wie es Kelling behauptet, nicht zutrifft und zu keinen so weitgehenden Schlüssen berechtigt.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die zahlreichen Bemühungen, den Blastomyceten die Rolle der wahren Krebserreger zuzuweisen, eine erheblich größere Einheitlichkeit der Anschauungen erkennen läßt. Dazu kommt, daß sich diese Theorie insofern auf einem etwas festeren Fundament aufbaut, als durch die bahnbrechenden Studien Busses die Fähigkeit der Hefen, tumor*ähnliche* Gebilde zu erzeugen, bewiesen ist. Von einer Besprechung der Blastomycetentheorie glaube ich indessen absehen zu dürfen, da dieselbe in einem eigenen Kapitel dieses Handbuches in dem auch von uns vertretenen Sinne bereits behandelt ist.

Auch die Spirochäten sind nicht dem Schicksal entgangen, mit der Krebsätiologie in Beziehung gebracht zu werden. Freilich liegen hierüber mehr Andeutungen als positive Behauptungen vor, und zwar in erster Linie von Gaylord & Calkins. Es scheint jedoch, daß auch diese Autoren, ebenso wie Deetjen, von ihrer ätiologischen Bedeutung für den Krebs nicht überzeugt sind.

Ewing fand Spirochäten bei 35 Menschen- und 25 Hundetumoren nur auf ulzerierten Oberflächen und in nekrotischen Bezirken. Tyzzer sah die als spezifisch angesehenen auch in immunen und gesunden Tieren. Unter dem Bashfordschen Material untersuchte Mac Intosh 35 verschiedene Tumoren mit gänzlich negativem Resultat und schließt daraus, vermutlich mit Recht, daß die anderweitig erhobenen posi-

tiven Befunde nicht für eine ätiologische Bedeutung der Spirochäten, sondern für eine davon unabhängige Mäuseinfektion sprechen.

Einen eigenartigen Standpunkt in der Frage der parasitären Aetiologie des Carcinoms nimmt seit vielen Jahren BORREL ein. Gewisse Zeichen von anscheinend endemischem Vorkommen des des Krebses, die von ihm für erwiesen angesehenen Käfiginfektionen sowie der relativ häufige gleichzeitige Befund von Krebs und makroskopisch wahrnehmbaren Parasiten (Helminthen, Acari) sprechen nach ihm für die ätiologische Bedeutung uns noch unbekannter Parasiten, die mit den makroskopisch sichtbaren übertragen werden.

Was zunächst die statistischen Angaben über Krebsendemien und Käfiginfektionen betrifft, so erfreuen sich dieselben keineswegs allgemeiner Anerkennung. Gelegentliche Beobachtungen über ein gehäuftes Auftreten von Spontantumoren bei Ratten und Mäusen sollen nicht geleugnet werden; ich erwähne hier u. a. die Mitteilungen von BORREL, ASCHER, THOREL, GAYLORD, KOCH, LOEB, HAALAND. Da jedoch etwas ähnliches in den Riesenbetrieben von BASHFORD und EHRLICH nie beobachtet worden ist, so scheint es geboten, aus den einzelnen, zum Teil schwer deutbare Besonderheiten bietenden Angaben keine weitgehenden Schlüsse zu ziehen. Wenn z. B. CUÉNOT & MERCIER behaupten, nach neunjähriger Benutzung desselben Käfigs im Jahre 1908 plötzlich zum ersten Male drei Spontantumoren von ganz verschiedenem Typus beobachtet zu haben, nämlich ein subkutanes Sarkom, ein Kankroid und einen papillomatösen Lungentumor, so hält es nach unseren heutigen Anschauungen schwer, dieses Zusammentreffen anders als mit einem Zufall zu erklären. Die Angaben THORELS sind trotz seiner Versicherung, daß es sich bei der von ihm beobachteten kleinen Endemie nicht um Impftumoren handele, von STAHR doch mit einem verspäteten Angehen von Impfungen gedeutet worden. HAALANDS Mitteilung bezieht sich zum Teil auf fünf Fälle von malignen Lymphomen in einem Käfig. Es muß dahingestellt bleiben, wie weit vielleicht bei diesem Tumor eine Infektionsmöglichkeit vorhanden ist.

Andererseits betonen zahlreiche Autoren, wie BASHFORD, MURRAY und CRAMER, daß das gehäufte Auftreten von Spontantumoren sich in erster Linie aus dem Alter der aufbewahrten Tiere erklärt, und daß, was auch LOEB gelten läßt, das hereditäre Moment eine Rolle spielt. Auch KOCH sieht in der von ihm beobachteten Endemie in einer Charlottenburger Zucht nicht den Beweis für eine parasitäre Aetiologie, sondern dafür, daß durch konstante Inzucht eine familiäre Disposition zur Bildung von Spontantumoren entsteht und exzessiv gesteigert werden kann. Auffallend ist jedenfalls, daß nach der gänzlich unbefangenen Meinung der Züchter, wie wir durch eine Umfrage festzustellen suchten, auf Grund ihres zum Teil enormen Materials kein Anhaltspunkt für eine Ansteckung vorliegt.

Etwas anders verhält es sich mit dem dritten der von BORREL angeführten Momente, nämlich der häufigen Kombination von Krebs mit makroskopisch wahrnehmbaren Parasiten. Derartige Feststellungen können, wenn sie nicht auf einem erdrückenden Material beruhen, lediglich den Anspruch erheben, einen Verdacht zu erwecken, dem der exakte Beweis zu folgen hat. Wie vorsichtig man mit der Verwendung von Zahlen sein muß, ergibt sich z. B. daraus, daß TSUNODA in einer unter ORTH angefertigten Arbeit die Angaben

Borrels über das gehäufte Vorkommen des Demodex bei Brustdrüsenkrebsen nicht bestätigen und keinen Unterschied gegenüber der Norm konstatieren konnte. Nichtsdestoweniger ist nicht zu bestreiten, daß durch das von Borrel & Bridré beschriebene gelegentliche Zusammentreffen von Nematoden und Geschwülsten eine Spur aufgedeckt ist, die in neuerer Zeit bei bestimmten speziellen Tumorformen zu bemerkenswerten Resultaten geführt hat. Zunächst beschrieb Löwenstein Epithelwucherungen und richtige Papillombildungen in der Blase, aber auch Wucherungen des Ureter- und Nierenbeckenepithels bei Ratten, die mit einem Trichosoma infiziert waren. Die histologischen Bilder lassen ihm keinen Zweifel darüber, daß speziell die Eier der Tiere die Epithelproliferation veranlassen, und zwar vermutlich durch ein Toxin, da sich Wucherungen des Blasenepithels auch dann fanden, wenn die Eier in höheren Abschnitten (Nierenkapsel, Nierenbecken, Ureter) nachweisbar waren.

In jüngster Zeit hat nun Fibiger den ersten experimentellen Beweis dafür erbracht, daß in der Tat den Nematoden eine ätiologische Bedeutung für gewisse Geschwulstformen zukommen kann. In mühevollen, sich über viele Jahre erstreckenden Untersuchungen zeigte er, daß eine bestimmte, übrigens seltene, papilläre Geschwulst des Rattenmagens, die gelegentlich carcinomatös entartet, an das Vorhandensein von Nematoden gebunden ist, die sich in den oberen Abschnitten des Verdauungstraktus der Ratten finden. Da die Eier dieser Nematoden keine pathogenen Eigenschaften besitzen, vielmehr mit den Faeces ausgeschieden werden, ohne zur weiteren Entwickelung zu gelangen, so vermutete Fibiger das Vorhandensein eines Zwischenwirtes, den er in einer Schabe, Periplaneta americana, entdeckte. In dieser entwickeln sich die verschluckten Eier zu Embryonen und gelangen, wenn die Ratten die betreffenden Schaben verzehren, in die oberen Speisewege, wo die Larven aus ihren Kapseln heraustreten, in das Epithel einwandern und dieses zur Proliferation anregen. So ist der Ring geschlossen. Die sorgsam durchgeführten Fütterungsversuche lassen keinen Zweifel an diesem Zusammenhange. Freilich erhebt sich die Frage, ob in dieser exakten Beobachtung ein Beweis für die parasitäre Aetiologie des Carcinoms im Sinne Borrels zu sehen ist. Ich will hierbei kein sehr großes Gewicht auf den Umstand legen, daß Fibiger unter seinem umfangreichen Material nur in 2—3 Fällen aus den anfänglich gutartigen Papillomen echte Carcinome mit infiltrativem Wachstum und Metastasenbildung hat entstehen sehen. Nicht übersehen darf man jedoch, daß der interessante Zusammenhang zunächst nur für eine spezielle Geschwulstform Geltung hat, die man anscheinend vor Fibiger gar nicht gekannt hat, und daß es daher unstatthaft ist, die hier offenbar unter ganz speziellen Verhältnissen gemachten Erfahrungen ohne weiteres zu verallgemeinern. Die methodisch sehr mannigfaltigen Forschungen des letzten Dezenniums über die Aetiologie der Tumoren haben es zur Gewißheit erhoben, daß man von einer einheitlichen Krebsätiologie überhaupt nicht sprechen kann, daß vielmehr die verschiedensten Reize mechanischer, thermischer, chemischer, aktinischer Natur die uns in ihrem Wesen noch so rätselhafte Umbildung einer normalen Körperzelle in eine maligne Geschwulstzelle bewirken können. Daß unter diesen wahrscheinlich zahllosen Reizen sich auch gelegentlich ein solcher befindet, der auf einem durch den Stoffwechsel eines makro-

skopisch wahrnehmbaren Parasiten bedingten Toxin beruht, hat jedenfalls mehr für sich als die Annahme, daß dieser Parasit nur der Träger eines spezifischen Krebserregers ist.

Mit dem Versuch, die eigentliche Aetiologie zu ermitteln, sind die Möglichkeiten einer experimentellen Erforschung der Geschwulstgenese nicht erschöpft. Daß neben dem das geschwulstmäßige Zellwachstum auslösenden Faktor eine, sei es universelle oder lokale, Disposition als wesentliches Moment für die Entstehung eines Tumors in Betracht kommt, darüber herrscht wohl kaum ein Zweifel. Diese Disposition hat sich nun, wenn auch vorläufig nur in beschränktem Grade, dem Experiment zugängig erwiesen. Bezüglich der Heredität, die ja bisher mit sehr widersprechenden Resultaten vorzugsweise statistisch untersucht wurde, liegen nur unvollkommene Züchtungsresultate vor. Bashford erkennt danach der Vererbung keine Bedeutung zu, während Jensen & Loeb sich weniger absprechend äußern.

Aber noch in einer anderen Richtung ist das Problem der biologischen Bedingungen für die Entstehung von Primärgeschwülsten experimentell zugänglich.

Da nach den modernen Anschauungen die den normalen Körperzellen gegenüber gesteigerte Proliferationsenergie der Tumorzellen auf einem Differenzial der Aviditäten zu den Nährstoffen beruhen muß, so entstand die Frage, ob dieses Differenzial durch eine aktive Steigerung der Geschwulstzellenavidität oder durch ein Sinken der Körperzellenavidität zustande kommt. Während Albrecht den ersteren Modus für alle Fälle gelten ließ, erkannte ihn Ehrlich nur für die virulenten, leicht transplantablen Tumoren an, aber nicht für die schwer oder gar nicht verimpfbaren, deren Existenz trotz der von Gierke & Bashford erhobenen Einwendungen nicht völlig geleugnet werden kann. Die Annahme, daß die Genese dieser Spontangeschwülste auf einer primären Verminderung der Körperzellenavidität beruht, entspricht der durch viele klinische Momente gestützten Anschauung, daß konstitutionelle Momente bei der Entstehung des Krebses eine Rolle spielen.

Theoretisch konnte man in der experimentellen Analyse dieser Verhältnisse noch weiter gehen, indem man die Uebertragbarkeit der schwer verimpfbaren Spontangeschwülste auf andere Spontantumortiere prüfte. Während nun die Ansichten der Autoren über die Verimpfbarkeit eines solchen Tumors auf dasselbe Tier übereinstimmen, gehen sie hinsichtlich der Empfänglichkeit anderer Geschwulsttiere auseinander. Nach Apolant sind die einschlägigen Versuche von Bashford, Murray & Cramer zu wenig ausgedehnt, um die Frage in negativem Sinne zu entscheiden. Seine eigenen Beobachtungen sprechen durchaus dafür, daß andere Spontantumortiere stärker empfänglich sind als normale Kontrollen, namentlich wenn man berücksichtigt, daß es sich bei den Spontantumortieren durchweg um alte Tiere handelt, die an sich gegen das Angehen einer Impfung erheblich refraktär sind*).

v. Dungern & Werner sind auf Grund ihrer sehr interessanten experimentellen Studien zu der Vorstellung gelangt, daß die Malignität

*) Bei der Unmöglichkeit, alle hier in Betracht kommenden Fragen an dieser Stelle ausführlich zu behandeln, verweise ich auf die eingehende Darstellung in meinem Sammelreferate in der Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 11, 1909.

auf einer verminderten Restitutionsfähigkeit der normal vorhandenen Wachstumshemmung beruht.

Die nichtspezifischen kurativen Versuche inkl. der Chemotherapie.

Wir haben bisher nur diejenigen Heilbestrebungen berücksichtigt, die insofern als spezifisch angesehen werden können, als sie entweder auf aktiver resp. passiver Zellimmunisierung oder auf der Verwendung der aus Kulturen vermeintlicher Krebsparasiten gewonnenen Produkte beruhen. Daneben sind nun im Laufe der Zeit zahlreiche Heilmethoden aufgetaucht, die wenigstens kurz erwähnt werden sollen, wenn sie auch noch keine allgemein anerkannte Erweiterung der Therapie des menschlichen Krebses bedeuten.

Die älteren hierher gehörigen Versuche liegen auf bakteriotherapeutischem Gebiet und beruhen auf der vereinzelt gemachten Erfahrung, daß maligne Tumoren, und zwar vorwiegend Sarkome, durch eine zufällige Erysipelinfektion gelegentlich günstig beeinflußt werden. Da man von einer Impfung mit vollvirulenten Erysipelkokken bei der Gefährlichkeit des Mittels sehr bald zurückkam, so liefen die praktischen Versuche lediglich darauf hinaus, entweder die aus den Kulturen gewonnenen Toxine oder das Serum vorbehandelter Tiere zu injizieren. Die erstere Methode wurde in sehr verschiedenér Weise angewandt, indem man entweder ein Filtrat oder Sterilisat der Streptokokkenkulturen, oder auch nach dem Vorgehen von Coley Mischungen von Streptococcus- und Prodigiosuskulturen anwandte. Wenn wir die Resultate der teilweise mit großer Sorgfalt angestellten Versuch von Spronck, Coley, Johnson, Répin, Beebe & Tracy u. a., sowie vor allem von Friedrich & Petersen kurz zusammenfassen, so ergibt sich, daß wohl vereinzelt, nach neueren Mitteilungen Coleys sogar recht häufig eine günstige Einwirkung auf das Sarkom erzielt werden kann, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle jedoch, und beim Carcinom so gut wie ausnahmslos, ein Erfolg ausbleibt. Ueber die Einzelheiten, besonders der technischen Herstellung und Anwendung der Toxine verweise ich auf die ausführlichen Arbeiten von Petersen, sowie von Beebe & Tracy.

Emmerich & Scholl wandten nicht die Toxine direkt an, sondern das Serum von Schafen, die längere Zeit hindurch mit großen Dosen möglichst gleichmäßig virulenter Erysipelkulturen vorbehandelt waren. Das Verfahren entsprang der Beobachtung, daß die Verhinderung einer Milzbrandinfektion bei Kaninchen ebenso sicher wie durch Erysipelkokken selbst, durch ein Serum von Tieren zu erreichen ist, die 3—4mal mit hochvirulenten Erysipelkulturen geimpft waren, ohne daß die toxischen Wirkungen zur Entfaltung kamen. Den wenigen günstigen Berichten der Autoren selbst, sowie Freymuths, Schülers, Niedens stehen zahlreiche andere, wie die Angerers, Bruns, v. Lartschneiders u. a. gegenüber, die dem Mittel einen irgendwie in Betracht kommenden Heilwert absprechen. Petersen, der sich auf Grund seiner an der Czernyschen Klinik gemachten Erfahrungen dem absprechenden Urteil anschließt, ist speziell der Ansicht, daß das Emmerich-Schollsche Serum im allgemeinen seinem etwa um das Vierfache verdünnten Streptokokkenfiltrat gleizustellen ist, und daß Streptokokkenantitoxine nicht nachweisbar sind. Demgemäß hält er also die Methode nicht für eine Serum-, sondern ebenfalls für eine

Toxinmethode. Emmerich selbst hat übrigens später sein Verfahren insofern prinzipiell verändert, als er nach vorheriger Seruminjektion noch eine solche virulenter Kokken empfiehlt.

Nach Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern Haendel, Steffenhagen und Trommsdorff bringt wiederholte intratumorale Injektion von Pyocyanase Rattensarkome unter Nekrotisierung zur Heilung. Bei Mäusecarcinomen ist der Erfolg dieser Behandlung nicht so sicher.

Das von Beard angeblich erfolgreich angewandte Trypsin leistete unter anderem in den Händen Rushmores und Bainbridges nichts. Dagegen berichtet Rossi über die auf diesem Wege erzielte Heilung eines rezidivierenden Plattenepithelkrebses des Oberschenkels.

Umgekehrt suchte Hofbauer durch eine Antifermentbehandlung den Krebs günstig zu beeinflussen. Er ging dabei von der Vorstellung aus, daß zwischen Epithel und Bindegewebe ein Kampf von Antagonisten (Ferment und Antiferment) stattfindet, und daß durch Schädigung oder Fortfall des letzteren die unbegrenzte Poliferationsenergie zustande kommen kann. Folgerichtig empfiehlt er die Anwendung von Antitrypsin resp. von antitrypsinhaltigen Seris, vor allem Schweineserum, sowie von Cholestearin als Antagonist des fermentaktivierenden Lecithins. In Gemeinschaft mit Henke konnte er jedoch bei Mäusecarcinomen keinen greifbaren Erfolg konstatieren.

Auch die therapeutischen Versuche Biers mit Injektionen artfremden Blutes, ferner diejenigen Stickers mit Atoxyl, das Blumenthal mit arseniger Säure kombiniert, mit fremdartigem Eiweiß, Kohle sowie die von Falk & Sticker mit Karbenzym, einer Verbindung von Trypsin und Kohle, seien hier kurz erwähnt. Bezüglich des letzteren Präparates scheint Vorsicht geboten zu sein, da Laubenheimer & Caan bei Anwendung desselben eine Tetanusinfektion erlebten, deren Ursache möglicherweise in dem für die Trypsinbereitung benutzten und hinsichtlich einer Verunreinigung durch Tetanusbacillen nicht einwandsfreien Schweinepankreas zu sehen ist.

Gute Resultate will Reicher mit Adrenalin-Injektionen bei Rattensarkomen und Mäusecarcinomen erhalten haben. Beginnen die Injektionen sofort nach der Impfung, so wird die Impfausbeute nicht unwesentlich herabgesetzt. Eine eigentliche Immunisierung ist aber nicht möglich. Echtermeyer berichtet über auffallende Besserungen eines Zungencarcinoms nach wiederholten Adrenalin-Injektionen.

Von der interessanten Tatsache ausgehend, daß Arterienwände und Knorpelgewebe fast stets von Krebsmetastasen verschont werden, eine Erscheinung, die nur in dem Vorhandensein bestimmter, das Wachstum der Krebszellen hemmender Substanzen begründet sein kann, war Oestreich bestrebt, diese Substanzen dem erkrankten Körper zuzuführen. Er wählte das chondroitinschwefelsaure Natron, einen Bestandteil von Arterienwand und Knorpel und empfiehlt dieses unter dem Namen „Antituman“ in den Handel kommende Präparat auf Grund seiner Erfahrungen besonders nach Operationen, sowie bei inoperablen Fällen.

In ganz neue Bahnen wurde die Chemotherapie der Geschwülste durch die grundlegenden Arbeiten von v. Wassermann & Keysser gelenkt. Bei Versuchen, die die Frage behandelten, ob Tumorzellen im Serum Krebskranker länger lebend bleiben als in dem Gesunder, konstatierte v. Wassermann, daß die als Indikator dienende Reduktion tellur- resp. selensauren Natriums nur im Inneren der Parenchym-

zellen stattfindet. Die Beobachtung dieser elektiven Wirkung bildete die Basis ihres therapeutischen Vorgehens bei Mäusetumoren. In der Tat konnte durch intratumorale Injektionen lokale Erweichung und Verflüssigung erzielt werden, dagegen blieb zunächst auf intravenösem Wege jeder Effekt aus. Erst als dem Chemiker E. Wassermann eine Kuppelung von Schwermetallsalzen mit leicht diffusiblen Fluorescinfarbstoffen gelang, wurde mit einer Eosinselenverbindung eine in die Augen springende therapeutische Beeinflussung erzielt, und zwar, wie die Autoren annehmen, deswegen, weil durch die Kuppelung mit dem leicht diffusiblen Farbstoff das Selensalz schnell, ohne vorher durch die Körperzellen gebunden zu werden, an den Ort seiner Wirksamkeit gebracht wird. Schon in 24 Stunden zeigt sich der Erfolg der Behandlung in einer beginnenden Erweichung und Verflüssigung des Tumors. In wenigen Tagen wird letzterer in einen schlaffen Sack verwandelt, dessen Inhalt zur Resorption gelangt. Die von Keysser ausgebildete Technik gestattet eine achtmalige intravenöse Injektion. In der technischen Unmöglichkeit, die Injektionszahl ad libitum zu steigern, liegt eine der Grenzen der Anwendbarkeit des Verfahrens. Dazu kommt, daß bei dem rapide verlaufenden Verflüssigungsprozeß eine Anzahl Tiere infolge der Toxizität der schnell resorbierten Tumormassen zugrunde geht. Die Resorption findet nach v. Hansemann hauptsächlich in der Milz statt. Immerhin werden etwa 10 bis 20 Proz. der behandelten Tiere dauernd geheilt. Bemerkenswert ist, daß sich die Heilwirkung nicht nur auf Impf-, sondern auch auf Spontantumoren erstreckt.

Von wesentlich anderen Gesichtspunkten gingen Neuberg & Caspari bei ihren therapeutischen Versuchen aus. Die neueren Forschungen, an denen Neuberg selbst in hervorragendem Grade beteiligt ist, zeigten mannigfache Atypien der Fermentvorgänge beim Krebs, insbesondere auch eine Steigerung der autolytischen Prozesse. Neuberg & Caspari benutzten nun die Eigenschaft der Schwermetalle, die Autolyse zu erhöhen, um auf diese Weise eine isolierte Abtötung und Eliminierung der Krebszellen zu erreichen. Unter der Anwendung der v. Wassermann-Keysserschen intravenösen Applikation erhielten sie in der Tat überraschende Resultate, überraschend schon hinsichtlich der geradezu blitzartigen Schnelligkeit der Wirkung, die bereits nach einer Minute mit einer enormen lokalen Hyperämie einsetzt, der eine starke Anämie aller sichtbaren Teile der Maus entspricht. Auch hier erfolgt eine Verflüssigung des Tumors, der sich nunmehr chemisch als reines Autolysat erweist, mit folgender Resorption. Die Verbindungen der verschiedensten Metalle zeigten sich wirksam, und zwar wie Neuberg vermutet, in einem durch Zerlegung der Verbindung im Tumor selbst entstehenden kolloidalen Zustand. Nach den Angaben der Autoren scheinen auch Rattensarkome und Hundecarcinome analog beeinflußt zu werden.

Schon vorher hatte Gaube de Gers in der Gesellschaft der praktischen Aerzte in Paris eine Mitteilung über die günstige Beeinflussung inoperabler Carcinomfälle beim Menschen durch eine kolloidale Eiweißkupferverbindung gemacht. Weiterhin berichtete Izar über partiellen und vollständigen Rückgang von Rattensarkomen nach intravenöser Injektion von 0,5 ccm Schwefelkolloid. Eine günstige Einwirkung von kolloidalem Kupfer wollen auch Loeb, Mac Clurg und Sweek beim Menschenkrebs gesehen haben, doch ist es anscheinend

nicht zur völligen Heilung gekommen. Ueber das kolloidale Selen lauten die Berichte noch sehr widersprechend; Bougeant sah günstige Erfolge, Delbet & Ledoux-Lebard nur ungünstige. Ganz neuerdings veröffentlichte Lewin seine den Neuberg-Casparischen ähnliche Versuche mit Goldsalzen, die eine besonders starke Wirkung auf die Kapillaren auszuüben scheinen.

Erwähnt sei an dieser Stelle auch, daß Goldmann in dem ihm von Ehrlich zur Verfügung gestellten Ikterogen, das schwere Lebernekrosen macht, einen Stoff fand, der auf das Wachstum der Impfchondrome namentlich dann stark retardierend wirkte, wenn die Injektion der Impfung vorausging, und letztere zur Zeit des ausgebildeten Icterus vorgenommen wurde. Es ist allerdings zweifelhaft, welche Rolle die Leberschädigung bei dieser Beeinflussung spielt.

Unter den chemotherapeutischen Bestrebungen der letzten Zeit verdienen die Arbeiten Werners, die er zum Teil gemeinsam mit Szécsi veröffentlicht hat, besonders hervorgehoben zu werden. Vor Jahren hatte es Werner bereits wahrscheinlich gemacht, daß die biologische Strahlenwirkung auf einer Lipoidzersetzung beruht und durch direkte Applikation von Cholin, einem Lecithinzersetzungsprodukt, chemisch imitiert werden kann. Er hat nun neuerdings das giftige Cholin durch Verbindungen desselben mit schwachen Säuren ersetzt, unter denen sich die Bor-, Jodbenzoe- und Atoxylsäure als besonders brauchbar erwiesen haben. Mit einer 4 Wochen fortgesetzten Injektionskur hat er sowohl bei Mäusecarcinomen wie bei Rattensarkomen außerordentlich günstige Erfolge erzielt. Auch beim Menschen scheint die Applikation der Cholinsalze, namentlich in Verbindung mit anderen Methoden, günstig zu wirken, wenngleich sich Werner in seinem Urteil hierüber noch große Reserve auferlegt.

Die biochemische Erforschung der Geschwülste.

Im Rahmen des vorliegenden Referates kann die biochemische Erforschung der Geschwülste nur in ihren wesentlichsten Punkten besprochen werden, namentlich, soweit sie bestrebt war, bestimmte, die Kachexie erklärende giftige Stoffe oder Besonderheiten des chemischen Baues nachzuweisen und diagnostisch wertvolle Reaktionen zu ermitteln. Die sich mit der ersteren Frage beschäftigenden Arbeiten gehen von der Voraussetzung aus, daß die Krebskachexie nicht sowohl als eine Ausfallserscheinung lebenswichtiger Organfunktionen aufzufassen ist, sondern auf einem für den Krebs spezifischen Giftstoff beruht, dessen Nachweis auf den verschiedensten Wegen versucht wurde.

Die Frage, ob der Urin Carcinomatöser besonders giftige Eigenschaften besitzt, wurde zuerst von französischen Autoren, wie Surmont, sowie Gautier & Hilt positiv beantwortet. Letztere geben ferner an, daß die vermehrte Giftigkeit nach der Carcinomoperation wieder abnimmt. Erwähnt sei ferner, daß Ewald & Jacobson ptomainartige Körper bei zwei Magencarcinomen darstellten.

Besonders eingehende Untersuchungen über diesen Gegenstand liegen von Meyer vor. Derselbe konnte durch zahlreiche Versuche die Angaben früherer Autoren bestätigen, daß der Urin Carcinomatöser eine um das Doppelte bis Dreifache gesteigerte Giftigkeit besitzt,

die interessanterweise beim Auftreten des Komas erheblich abnimmt. Ferner gelang ihm der Nachweis, daß auch die Milz an Carcinom Gestorbener eine erhöhte Toxizität zeigt, besonders dann, wenn dem Tode ein komatöses Stadium vorausging. Daraus zieht M. den Schluß, daß die im Koma auftretende Abnahme der Uringiftigkeit auf einer Retention der toxischen Substanzen beruht. Beim Kochen nimmt die Giftigkeit des Urins sowohl, wie die des Organextraktes ab. Auf was für Stoffen die Giftwirkung beruht, läßt er unentschieden, betont jedoch, daß Bakterienprodukte nur teilweise in Betracht kommen können.

Castelli gewann aus dem Harn eines Krebskranken ein toxisch wirkendes Pulver, das noch in 2000-facher Verdünnung stark hämolytisch wirkte und bei Kaninchen die Zahl der Erythrocyten auf fast ein Drittel reduzierte.

Die Untersuchung der Tumoren selbst auf toxische Substanzen hat bisher zu keinem ganz übereinstimmenden Resultat geführt. Während Griffits in einem Uteruscarcinom eine giftige Base nachwies, konnten sowohl Fr. Müller, wie Blumenthal keine für Tiere oder gesunde Menschen toxische Substanzen aus Tumoren darstellten. Dagegen bemerkt letzterer, daß Krebspreßsäfte, Carcinomkranken selbst eingespritzt, häufig Temperaturerhöhungen und Unbehagen erzeugten.

In umfangreichen Versuchen, deren Resultate jedoch von Bruschettini und Barlocco nicht bestätigt werden konnten, glauben Roger & Girard Mangin in einem hohen Prozentsatz von malignen Tumoren giftige Substanzen nachgewiesen zu haben. Vor der Hand scheinen diese Befunde jedoch noch nicht genügend sicher zu sein, um etwa zur Erklärung der Krebskachexie verwendet zu werden.

Sehr eigentümlich ist die Mitteilung Boinets, daß mit Krebs behaftete Tiere anscheinend eine geringere Resistenz gegen intravenöse Injektionen von Saft ulzerierter Tumoren haben als normale. Während ein großer Hund mit einem Carcinom der Bauchwand wenige Minuten nach intravenöser Injektion von 30 ccm des Saftes eines frisch operierten menschlichen Mammacarcinoms zugrunde ging, vertrug ein anderer gesunder Hund von dem dritten Teil des Gewichtes 45 ccm desselben Materials.

Uebereinstimmend wird von zahlreichen Autoren, wie Chanel, Janowski, Krokievicz, Lang, Veyrassat, Donati, Schmidtlechner u. a. eine Erhöhung der Resistenz der roten Blutkörperchen hypoisotonischen Lösungen gegenüber bei den verschiedensten Carcinomen angegeben. Am ausgesprochensten ist diese Erscheinung bei hochgradiger Kachexie. Janowski und Schmdtlechner betrachten sie als eine Reaktionserscheinung des Organismus gegen ein in den Krebszellen gebildetes Toxin. Speziell ist Schmidtlechner der Ansicht, daß das Wesen des Prozesses in einer Strukturveränderung des Protoplasmas gelegen ist.

Auch auf rein chemischem Wege ist man mehrfach der Spezifitätsfrage nähergetreten; speziell, ob dem Krebseiweiß eine besondere, von dem normalen Gewebe abweichende Konstitution zukommt.

Uebereinstimmend wird von Beebe, sowie Clowes und Frisbie angegeben, daß schnell wachsende junge Tumoren reich an Kalium und arm an Calcium sind, während alte stark nekrotische Geschwülste umgekehrt viel Calcium und wenig Kalium enthalten. Je älter ein Tumor wird, um so mehr verarmt er an Kalium.

Bezüglich der organischen Substanzen hat zunächst Petry bei Carcinomen einen im Verhältnis zu den normalen Ausgangsorganen abnorm hohen Gehalt an Nukleoproteid festgestellt, ein Befund, der sich jedoch nicht auf Sarkome bezieht und nach den Untersuchungen Yoshimotos auch bei Carcinomen nicht als konstant angesehen werden kann.

Neuberg hatte bei der Autolyse eines Lebercarcinoms im Gegensatz zu der normalen Leber eine freie reduzierende Pentose gefunden. Wechselnde Resultate erhielten jedoch in dieser Hinsicht Beebe & Schaffer. Während ein Mammacarcinom erhöhten Pentosengehalt zeigte, wurde bei einem Lebercarcinom keine Vermehrung gegenüber dem normalen Organ konstatiert. Die Frage, ob zwischen Metastasen und Primärtumoren Unterschiede im Reichtum an Pentosen bestehen, lassen sie unentschieden, da ihre hierauf bezüglichen Analysen nicht denselben Fall betrafen.

Neuberg zeigte jedoch, daß in einem metastatischen Lebercarcinom durch den autolytischen Prozeß reichlich Pentosen gebildet werden, in dem primären Magenkrebs dagegen nicht. Das differente Verhalten des Primärtumors und der Metastase hinsichtlich des Abbaues durch intracelluläre Enzyme führten ihn zu der Annahme, „daß bei der ursprünglichen Magenkrebszelle während der Wanderung in die Leber eine Abartung der ihr immanenten Fermente oder ein Erwerb neuer stattgefunden hat".

Einen ähnlichen Unterschied zwischen Primärtumor und Lymphdrüsenmetastase konstatierte Beebe in dem Gehalt an Nukleohiston, das auch von Bang in den Lymphdrüsenmetastasen eines Hodensarkoms nachgewiesen worden war.

Wolff stellte unter der Leitung von Blumenthal durch eine größere Anzahl von Versuchen fest, daß während in den Preßsäften normaler Organe ungefähr gleiche Mengen von Albumin und Globulin vorhanden sind, in Tumorpreßsäften die relative Menge des Albumins gewöhnlich nicht unbeträchtlich erhöht ist. Ferner fand er in den meisten Carcinomen erheblich mehr Pseudoglobulin als Euglobulin, welches letztere in Mammatumoren fast vollständig verschwinden kann. Er bemerkt jedoch, daß diese Aenderung des Eiweißes anscheinend nur quantitativer, nicht qualitativer Natur ist, da die Grenzen der Fällbarkeit durch Ammoniumsulfat keine Verschiebung erleiden.

Dagegen sprechen sich Bergell & Dörpinghaus auf Grund ihrer Untersuchungen der hydrolytischen Spaltungsprodukte für eine Verschiedenheit des Krebseiweißes von den gewöhnlichen Proteinstoffen aus, da sie einerseits einen relativ hohen Gehalt an Alanin, Glutaminsäure, Phenylalanin und Asparaginsäure, und andererseits sehr geringe Mengen von Leucin konstatieren konnten. Sie führen noch eine Analyse von Abderhalden an, der in einem Falle 15 Proz. Glutaminsäurechlorhydrat beobachtete.

Neuberg macht darauf aufmerksam, daß diese Resultate mit denen Wolffs deswegen nicht vergleichbar seien, weil Bergell & Dörpinghaus den gesamten Zellinhalt, Wolff dagegen nur Preßsäfte untersuchte. Aus der Differenz seiner eigenen Resultate gegenüber denen von Bergell & Dörpinghaus zieht N. den Schluß, daß die Zusammensetzung der Proteinsubstanzen von Fall zu Fall schwanken

kann, eine Möglichkeit, die vielleicht mit der Verschiedenheit des Tumormaterials zusammenhängt.

Blumenthal & Wolff haben zuerst die später von Neuberg sowie Bergell & Dörpinghaus bestätigte Beobachtung gemacht, daß das Eiweiß der Krebszelle gegen die Pepsinverdauung erheblich resistenter ist als das anderer Zellen, während eine gesteigerte Resistenz gegen Pankreatin nicht besteht.

Ein ganz besonderes Interesse hat man dem Gehalt der malignen Tumoren an Fermenten sowie den autolytischen Prozessen zugewandt. Buxton fand bei der Untersuchung von 30 Tumoren fast immer Amylase und Lipase, meistens auch Oxydase, dagegen proteolytische Fermente nur vereinzelt. Ein prinzipieller Unterschied gegenüber normalen Geweben bestand jedoch nicht. Gemeinsam mit Schaffer führte er den Nachweis, daß der Enzymgehalt embryonaler Zellen ein wesentlich geringerer ist, so daß es von diesem Standpunkt aus nicht gerechtfertigt erscheint, Tumorzellen mit embryonalen ohne weiteres zu identifizieren.

Die Angaben Petrys, daß die Carcinome einem stärkeren autolytischen Prozeß unterliegen als das Muttergewebe, haben vielfache Bestätigung gefunden. Blumenthal & Wolff machten es nicht nur wahrscheinlich, daß der stärkere autolytische Zerfall der Carcinome auf einer Fermentvermehrung beruht, sondern erbrachten auch den Nachweis, daß das im Krebsgewebe vorhandene Ferment auf den autolytischen Zerfall normalen Lebergewebes ebenfalls beschleunigend wirkt. Ferner berichtet Beebe in mehreren Abhandlungen über autolytische Spaltungsprodukte, Glykokoll, Leucin, Tyrosin, Tryptophan, sowie ein dem Glykogen ähnliches Kohlehydrat, doch zeigten die untersuchten, nach Sitz und Natur verschiedenartigen Geschwülste einen sehr differenten Gehalt an diesen Substanzen.

Neuberg wies nach, daß in der zuerst von Jacoby ermittelten fermentativen Wirkung von Lebersaft auf Lungenbrei bei Verwendung karzinomatösen Lebermaterials insofern eine völlige Umkehrung stattfindet, als der Saft des Leberkrebses zwar eine anomale Spaltung der Lungeneiweißkörper, aber nicht einen Abbau der durch den Zerfall derselben entstandenen Albumosen bewirken kann, während unter normalen Verhältnissen gerade umgekehrt die Albumosen durch das Leberferment weiter verändert, die Eiweißkörper der Lunge dagegen nicht gespalten werden. Er hält es nicht für ausgeschlossen, daß diese Differenzen zur Erklärung der Kachexie in Betracht kommen.

Kepinow bezieht die heterolytische Tumorwirkung auf Fermente sekundär eingewanderter Bakterien und Leukocyten, eine Ansicht, die von Neuberg als unbegründet zurückgewiesen wird.

In der Annahme, daß bei der Stärke der autolytischen Prozesse im Krebs ein Abbau der Eiweißsubstanzen schon im lebenden Gewebe vor sich geht, untersuchte Wolff den Urin auf intermediäre Produkte, konnte jedoch niemals Albumosen, Peptone oder Aminosäuren nachweisen. Dagegen erhielten Uri & Lilienthal in zwei Drittel der untersuchten Carcinomfälle ein positives Resultat. Da jedoch die Befunde bei demselben Fall wechseln, und, obwohl in geringerem Prozentsatz auch bei benignen Magen-Darmaffektionen Albumosen gefunden werden, so kommt ihrem Nachweis nur ein relativer diagnostischer Wert zu.

Nach Blumenthal & Brahn ist die Menge der Katalase in Geschwülsten vermindert. Auch Robin & Fissinger fanden, daß das katalytische Vermögen des Blutes bei Tuberkulösen und besonders bei Carcinomatösen wesentlich stärker herabgesetzt ist, als es dem Grade der Anämie entspricht.

Von sonstigen atypischen Fermentäußerungen der Tumoren seien nur noch die von Abderhalden und seinen Mitarbeitern Rona, Koelker, Medigreceanu und Pincussohn erhobenen Befunde über polypeptidspaltende Fermente hervorgehoben. Es ergab sich, daß häufig, wenn auch nicht konstant, Geschwulstenzyme nachweisbar sind, durch die Polypeptide schneller als durch normale Zellfermente gespalten werden. Vor allem konnte aber Abderhalden durch Beobachtung der Aenderung des Drehungsvermögens bei dem Abbau optisch aktiver Polypeptide feststellen, daß dieser Abbau unter dem Einfluß der von Carcinomzellen produzierten Fermente zuweilen in atypischer Weise vor sich geht.

Die autolytischen Prozesse spielen nach Neuberg auch bei der Wirkung des Radiums eine entscheidende Rolle. An sorgfältig angestellten Versuchen zeigte dieser Forscher, daß der Abbau der Eiweißkörper durch die Radiumbestrahlung außerordentlich beschleunigt wird, und zwar findet sofort eine Aufspaltung zu Aminosäuren statt, ohne daß vorher Albumosen nachweisbar sind. Da die den Stoffwechsel unterhaltenden Enzyme nach den Untersuchungen von Schmidt-Nielsen durch Radium schnell zerstört werden, so erklärt Neuberg den gesteigerten Eiweißzerfall bei der Bestrahlung dadurch, daß das autolytische Ferment allein der Strahlenwirkung widersteht und nach dem Fortfall der andern Enzyme zu voller Aktion gelangt.

Werner nimmt an, daß die Wirkung der Strahlen auf die Enzyme keine direkte ist, sondern auf dem Umwege über die Spaltung des in den Zellen vorhandenen Lecithins erfolgt. Welche praktische Bedeutung die weitere Verfolgung dieses Gedankens in der therapeutischen Anwendung des Cholins gewonnen hat, ist bereits ausführlich besprochen worden.

Die serologische Krebsdiagnostik.

Die durch die neuere Forschung nachgewiesenen biologisch-chemischen Differenzen zwischen Tumor- und normalen Zellen legten die Möglichkeit spezifischer, diagnostisch verwendbarer Reaktionen nahe. Man hat daher zunächst die Präzipitin- und Hämolysinreaktion, sowie die Komplementbindung diagnostisch zu verwerten gesucht.

Engel behandelte ein Kaninchen mit dem Serum zweier Carcinomatöser vor und glaubt auf Grund dieser Reagenzglasversuche behaupten zu dürfen, daß ihm im gewissen Sinne der Nachweis einer Antikörperbildung gelungen ist. Die diagnostische Brauchbarkeit der Methode geht jedoch aus seinen Resultaten nicht hervor, da sich die Präzipitinbildung nicht als absolut spezifisch herausgestellt hat. Auch Mertens erzielte nur unsichere Resultate, obwohl er vielfach zunächst mit einem Normalpräzipitierungsserum die normalen Eiweiße des Blutes ausfällte und nun erst das spezifische „Kennserum“ anwandte.

Maragliano schlug folgenden Weg ein; er spülte Magenkrebspatienten am Abend den Magen aus, ließ sie am nächsten Morgen ein halbes Glas physiologischer Kochsalzlösung trinken und behan-

delte mit dieser durch den Magenschlauch aufgesaugten, vorher auf Eiweiß geprüften Flüssigkeit Kaninchen etwa 5 Wochen vor, indem er ihnen zweimal wöchentlich 10—15 ccm injizierte. Das Carcinomkaninchenserum wird nun zunächst mit wenig Menschenblutlösung 1:50 versetzt und nach der geringen Präzipitatbildung zentrifugiert und abpipettiert. Bei nochmaliger Mischung mit Menschenblutlösung entsteht kein Niederschlag mehr. Zusatz von Magensaft Carcinomatöser läßt jedoch in einer halben Stunde im Brutschrank ein flockiges Präzipitat entstehen, das mit dem Magensaft nicht Carcinomatöser nicht erzielt wird.

Aehnliche Resultate erhielten Serafini & Diez. Die mit Carcinomextrakten selbst vorgenommenen Immunisierungen Kullmanns verliefen hinsichtlich einer spezifischen Präzipitinbildung ebenso ergebnislos wie diejenigen Ranzis. Dagegen erzeugte Romkes, dessen Arbeit mir nur aus dem Referat von Polak Daniels in der Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 1, S. 495 bekannt ist, Präzipitation, wenn er das Serum von mit Carcinomemulsion vorbehandelten Tieren mit Carcinomextrakt mischte. Waren alle normalen präzipitablen Substanzen aus dem Serum Krebskranker durch ein Tierserum gefällt, das durch Vorbehandlung mit normalem Menschenserum gewonnen war, so konnte mit einem Krebsimmunserum kein Niederschlag mehr erhalten werden. Dagegen gab die Mischung von Carcinomimmunserum mit dem Extrakt von Carcinomen noch eine Trübung, wenn zuvor durch normales Immunserum eine optimale Präzipitation erzielt war. Der diagnostische Wert der von Kelling angegebenen Präzipitin- und Hämolysinreaktionen ist schon bei Besprechung seiner Krebstheorie erwähnt worden.

Ueber die hämolytische Wirkung des Serums Krebskranker lauten die Angaben noch sehr widersprechend. Alessandri fand in dieser Hinsicht so durchgreifende Differenzen zwischen dem Serum Carcinomatöser einerseits und dem Gesunder resp. mit gutartigen Geschwülsten Behafteter andererseits, daß er nicht ansteht, der Reaktion eine spezifische Bedeutung zuzuerkennen, zumal sie nach radikaler Tumorexstirpation schwindet. Sehr ausgedehnte Untersuchungen liegen über diesen Gegenstand von Crile vor, der die Isolysine in über 80 Proz. der Carcinomfälle antraf und nur in sehr vorgeschrittenen Fällen vermißte. Aehnlich, wenn auch mit starker Reserve gegen die praktische Brauchbarkeit der Reaktionen lauten die Angaben von Richartz, der ebenso wie Weinberg und Mello auch bei Tuberkulose Isolyse in einem hohen Prozentsatz antraf. Das Hämolysin ist koktolabil, wird aber durch normales Serum nicht reaktiviert. In gleichem Sinne äußern sich Janeway u. a.

Auch Weil konnte die von ihm bei Hunden ermittelte Tatsache, daß das Serum von Lymphosarkomtieren häufig hämolytisch auf das Blut normaler Hunde, aber nicht auf das anderer Tumortiere wirke, auf den Menschen übertragen. Einen diagnostischen Wert erkennt er der Reaktion aber vorläufig nicht zu. Gänzlich absprechend verhalten sich in dieser Hinsicht unter anderen Agazzi und Whittemore, da sie nicht einmal in der Stärke der Hämolyse Unterschiede zwischen Carcinom und anderen Krankheiten haben feststellen können.

Auch die ersten von v. Bergmann & Keuthe mit der Komplementbindung angestellten Versuche, die sich unter anderen pathologischen Prozessen auch auf Carcinom bezogen, sowie namentlich

diejenigen RANZIS ergaben keine ermutigenden Resultate. RAVENNA gibt zwar an, im Serum vieler Krebskranker Substanzen gefunden zu haben, die imstande sind, sowohl allein als in Verbindung mit Extrakten aus Krebsmaterial Komplement zu binden. Wegen der Unbeständigkeit und Polyvalenz der Reaktion erkennt er ihr jedoch keinerlei Spezifität zu. Auch DE MARCHIS kam auf Grund eines reichen Materials zu dem Ergebnis, daß weder ein positives noch negatives Resultat diagnostisch verwertbar ist.

Zuversichtlicher lauten die Angaben von SANPIETRO & TESA, SISTO & JONA, SIMON & THOMAS u. a., obwohl auch bei ihnen von einer exakten Diagnose keine Rede sein kann. Erst v. DUNGERN glaubt eine solche, wenigstens nur mit geringen Ausnahmen, mittels seiner Modifikation der WASSERMANNschen Reaktion stellen zu können. Er hat seine Methode erst allmählich ausgebildet, indem er von den anfänglich benutzten wässerigen und alkoholischen Tumorextrakten zu ätherischen und schließlich Acetonextrakten überging. Ferner fand er auch aus normalem Blut hergestellte Extrakte geeignet und empfiehlt neuerdings besonders die aus dem Blut von Paralytikern bereiteten. Eine sorgfältige Auswahl unter den durchaus nicht gleichwertigen Extrakten ist für das Gelingen der Reaktion notwendig. Einer ähnlichen Erscheinung werden wir späterhin bei der Meiostagminreaktion begegnen. Als wichtig für die Spezifität der Reaktion erwies sich ein Zusatz von absolut sodafreier Natronlauge, und zwar verlangt v. DUNGERN, „daß das Serum mit den richtig eingestellten Dosen der Tumor- oder Blutextrakte unerwärmt $^1/_{20}$ hemmt, und zwar auch bei Zusatz von $^2/_{10}$ Natronlauge $n/_{50}$, dagegen in der Dose von $^1/_{10}$ nicht hemmt, nachdem es 20 Minuten auf 56^0 erwärmt ist“. In einer späteren Mitteilung, die sehr genaue Vorschriften über die Anstellung der Reaktion enthält, berichtet er, daß die besten Resultate erzielt werden, wenn das Serum gleichzeitig mit der Natronlauge auf genau 54^0 erwärmt wird.

Unter den Nachprüfungen hat eigentlich nur LINDENSCHATT die Angaben v. DUNGERNS voll bestätigt, während WOLFSOHN, STINER, ROSENBERG, ISABOLINSKY & DICHNO sowie EDZARD mehr oder weniger weitgehende Kritik üben. Es wird weiterer Erfahrungen bedürfen, um zu entscheiden, ob die abweichenden Resultate allein mit einer nicht völlig beherrschten Technik erklärt sind.

PFEIFFER & FINSTERER suchten die Anaphylaxie diagnostisch zu verwerten und glaubten, die Bildung eines anaphylaktischen Antikörpers gegen Carcinom dadurch bewiesen zu haben, daß sie bei Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion von Tumorpreßsaft einen anaphylaktischen Shock nur dann eintreten sahen, wenn die Tiere 48 Stunden vorher ebenfalls intraperitoneal Serum Carcinomatöser erhalten hatten. Die abweichenden Resultate RANZIS erklären sie mit differenter Versuchsanordnung. Eine Bestätigung haben die Angaben von PFEIFFER & FINSTERER meines Wissens bisher nicht erhalten.

Auch die Resistenz der Erythrocyten Carcinomatöser ist zu diagnostischen Zwecken untersucht worden. So gibt BRAGA an, mit zahlreichen Krebsextrakten eine stärkere Lösung der Erythrocyten carcinomatöser Individuen als normaler Personen erzielt zu haben. Vor allem sind hier aber die Versuche von KRAUS, PLÖTZL, RANZI und EHRLICH zu erwähnen, die, der Anregung von KYES & SACHS folgend, unter anderem auch bei Carcinom die Empfindlichkeit der Erythro-

cyten gegenüber dem Cobragift prüften. Sie fanden bei Sarkomratten eine Steigerung, bei Carcinommäusen dagegen eine Herabsetzung der Hämolyse gegen die Norm. Aehnliche Unterschiede ergaben sich auch am Menschen, indem ebenfalls beim Sarkom in der Regel eine schnellere, beim Carcinom eine langsamere Zerstörung der Blutkörperchen zu beobachten war. Die Autoren sind jedoch weit davon entfernt, in diesen Befunden eine zuverlässige diagnostische Methode zu erblicken. Uebrigens geben neuerdings auch H. G. & A. S. Grünbaum an, daß für Sarkom empfängliche Ratten eine geringere Resistenz gegenüber dem Cobragift besitzen als refraktäre Tiere, und daß es sogar gelingt, letztere durch Herabsetzung der Resistenz vorübergehend tumorempfänglich zu machen.

Zu den diagnostisch mit am häufigsten geprüften biochemischen Methoden gehört die Bestimmung des antitryptischen Index des Blutes. Brieger und Trebing haben das Verdienst, zuerst auf die bemerkenswerte Erhöhung des Antitrypsingehalts im Blut Carcinomatöser hingewiesen zu haben. Auf Grund der Tatsache, daß diese Erhöhung in 91,6 Proz. bei Carcinomatösen, aber nur in 23,9 Proz. bei Nichtcarcinomatösen zu konstatieren ist, Zahlen, die fast genau mit den von v. Bergmann und Meyer ermittelten übereinstimmen, vindizieren sie der Reaktion eine hohe diagnostische Bedeutung.

Die Angaben von Brieger & Trebing sind mit veränderter Methodik vielfach nachgeprüft worden. Ich erwähne unter anderem v. Bergmann & Bamberg, Meyer, Jochmann, Herzfeld, Bayly, Becker. Golla, Hort, Wolff, Syrenski, Winowgradow, Poggenpohl, Witte, Weinberg und Mello etc. Andere Autoren, wie Jacob haben die Vermehrung des antitryptischen Index so häufig angetroffen, daß sie sie als diagnostisches Hilfsmittel nicht anerkennen. Andererseits hat sie z. B. Launoy bei Lymphosarkom des Hundes nicht konstatieren können. Der heute wohl meist vertretene Standpunkt dürfte der sein, daß der Reaktion zwar keine spezifische Bedeutung zukommt, da sie auch sonst, zumal bei Infektionskrankheiten, vielfach positiv ist, daß sie jedoch als unterstützendes Moment für die Diagnose einen gewissen Wert hat. Besonderes Gewicht ist in klinisch zweifelhaften Fällen auf einen negativen Ausfall der Reaktion zu legen, der mit großer Wahrscheinlichkeit gegen Carcinom spricht. Noch nicht völlig geklärt ist es vorläufig, worauf die Reaktion beruht. Der vielvertretenen Annahme, daß sie zur Kachexie in Beziehung steht, wird von manchen Seiten widersprochen, so von Wolff, der in mehreren Fällen ausgebildeter Kachexie nur eine geringe Vermehrung des Antitrypsingehaltes fand. Nach Golla ist die Reaktion völlig unabhängig von der Kachexie. Im übrigen wird der Antitrypsingehalt ziemlich allgemein mit Poggenpohl, v. Bergmann und Meyer, Jochmann als Reaktion des Organismus gegen das Eindringen proteolytischer Fermente angesehen.

In neuerer Zeit sind Ascoli & Izar bemüht, die sogenannte Meiostagminreaktion, d. h. die Herabsetzung der Oberflächenspannung des Serums durch Hinzufügung spezifischen Antigens auch für Tumoren diagnostisch zu verwerten. Die Herstellung des Antigens, die früher in einer recht mühseligen Bereitung alkoholisch-ätherischer Tumorextrakte bestand, ist später durch die Verwendung methylalkoholischer Extrakte wesentlich vereinfacht worden. Die Methode verlangt zunächst die Einstellung des Stammantigens, d. h. die Er-

mittelung derjenigen Verdünnung, von der 1 ccm zu 9 ccm eines auf 1:20 verdünnten Normalserums hinzugesetzt, die Oberflächenspannung um nicht mehr als einen Tropfen herabsetzt. Die gleiche Menge Antigen, einem spezifischen Serum, sei es von Carcinompatienten oder Tumortieren zugesetzt, bewirkt dann eine Erhöhung der Tropfenzahl um 2—8 Tropfen. Ascoli & Izar sind von der Spezifität der Reaktion bei malignen Tumoren ebenso überzeugt, wie bei den von ihnen untersuchten Infektionskrankheiten. Dagegen ist die Reaktion nicht als eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion anzusehen, da nach den Ermittelungen von Micheli & Cattoretti die gleichen Resultate mit der Verwendung von Hundepankreas als Antigen erhalten werden. Es liegen vorwiegend von italienischer Seite eine große Anzahl zum Teil allerdings vorsichtig gehaltener Bestätigungen vor, so von d'Este, Stabilini, Micheli & Cattoretti, Mello, Tedesco u. a. aus denen deutlich die schwierige Bereitung und schlechte Haltbarkeit des Antigens hervorgeht. Es scheint jedoch, daß in neuerer Zeit von Luger & Köhler durch die Verwendung von Lecithinemulsion ein Weg gefunden ist, um zu haltbareren Antigenen zu gelangen. Das würde die Anwendbarkeit der Methode erleichtern, ohne daß damit allerdings die ermüdende und für den klinischen Betrieb höchst unbequeme Tropfenzählung mittels des Stalagmometers vermieden wird.

Eine weitere sehr interessante diagnostische Methode haben Freund & Kaminer auf dem von ihnen und Neuberg ungefähr gleichzeitig erhobenen Befund aufgebaut, daß Normalserum im Gegensatz zu Carcinomserum lösend auf Carcinomzellen wirkt. Freund & Kaminer stellten fest, daß bei dieser Wirkung zwei Substanzen in Betracht kommen: 1) eine zelllösende des Normalserums und 2) eine zellschützende des Krebsserums. Die erstere, wahrscheinlich eine Fettsäure, ist koktolabil, ätherlöslich und dialysabel. Die letztere wird erst bei 80° zerstört und ist ätherunlöslich. Konstatiert wird das lytische Vermögen durch Zellzählungen einer Carcinomzellenemulsion in der Zählkammer vor und nach der Einwirkung des Serums. Die Schwierigkeit der Methode scheint hauptsächlich in der Herstellung einer brauchbaren Emulsion zu bestehen, da vor allem eine leicht eintretende Agglutination vermieden werden muß. Leichenmaterial hat sich als zweckmäßiger erwiesen, als frisch operiertes. Nach den letzten Vorschriften Freund-Kaminers verfährt man am besten so, daß man nicht degenerierte Randpartien zellreicher Carcinome in 1-proz. Natronbiphosph.-Lösung zerkleinert, durch Gaze preßt, in 0,6-proz. Kochsalzlösung wäscht und zur Vermeidung bakterieller Verunreinigungen mit 1-proz. durch Alizarin neutralisierter Fluornatriumlösung versetzt. Die als brauchbar erkannte Emulsion wird in einer Verdünnung, bei der auf ein großes Quadrat der Thoma-Zeissschen Kammer nicht mehr als 20 Zellen kommen, mit der 10-fachen Menge Serum gemischt, gezählt und auf 24 Stunden in den Brutofen bei 37° gebracht. Kontrollen mit Normalserum und Kochsalz sind notwendig. Es erscheint mir trotz der günstigen Resultate, die Freund-Kaminer selbst erhalten haben, zweifelhaft, ob sich die Reaktion in dieser Form einbürgern wird.

Gute Resultate lieferte den Autoren auch eine weitere von ihnen angegebene Reaktion, die auf einer Trübung beim Zusammenbringen von Carcinomextrakt und Carcinomserum beruht. Die Trübung ist sichtbar, wenn man bis zur Opaleszenz verdünnten Carcinomextrakt

in der Menge von 3 ccm mit 10 Tropfen Carcinomserum mischt. Bei Verwendung von Normalserum tritt dagegen Klärung ein. Ganz spezifisch scheint die Reaktion nach den bisher vorliegenden Angaben nicht zu sein. Auch Mello, der die Reaktion bei Pferdetumoren prüfte, hält sie nicht für spezifisch, aber nicht für praktisch wertlos.

Wenn nicht alle Anzeichen trügen, hat uns aber Abderhalden in seinem Dialysierverfahren eine diagnostische Methode in die Hand gegeben, die bei exakter Ausführung allen anderen überlegen sein dürfte. Bekanntlich beruht dieselbe auf der Annahme Abderhaldens, daß der Organismus auf blutfremde, in den Kreislauf gelangte und nicht völlig abgebaute Eiweißstoffe mit der Bildung spezifischer Fermente reagiert, durch die der weitere Abbau erfolgt. Es scheint, daß die zunächst für die Diagnose der Schwangerschaft angegebene und hier von allen Autoren, die sich streng an die Vorschriften Abderhaldens hielten, als zuverlässig anerkannte Methode, entsprechend der Voraussage des Autors selbst, einen weiteren Wirkungskreis hat und speziell für die Carcinomdiagnose Wertvolles zu leisten bestimmt ist. Die Technik ist im wesentlichen folgende: Zerschnittene, möglichst zellreiche Carcinomstückchen werden in fließendem Wasser gründlich blutfrei gewaschen und in Wasser unter Zusatz einer Spur Essigsäure 5 Minuten lang gekocht und ausgepreßt. Diese Prozedur wird mehrmals wiederholt und schließlich werden die Organstückchen mit der 5-fachen Wassermenge gekocht. Das Filtrat wird mittels der Biuret- und besonders der von Abderhalden empfohlenen, sehr empfindlichen Ninhydrinreaktion auf Eiweißabbauprodukte untersucht. Bei positivem Ausfall muß die ganze Prozedur wiederholt werden. Erweist sich das Filtrat endlich als frei von Abbauprodukten, so werden die mit 1,5 ccm des zu prüfenden Serums + 0,5—1,0 ccm Organstückchen gefüllten, für Pepton, aber nicht für Eiweiß durchlässigen Dialysierhülsen Nr. 579 von Schleicher & Schüll in einem mit 20 ccm Wasser gefüllten Erlenmeyer-Kölbchen auf 16 Stunden in den Brutschrank gestellt. Die Reaktion ist positiv, wenn 10 ccm des Dialysats mit 0,2 ccm einer 1-proz. Lösung von Triketohydrindenhydrat = Ninhydrin nach eine Minute langem Kochen Blaufärbung zeigt. Natürlich sind stets Kontrollen mit alleiniger Prüfung des Serums notwendig.

Nach den Untersuchungen von Frank & Heimann, die unter 54 Fällen 53 positive Reaktionen erhielten, ist die Reaktion insofern nicht ganz spezifisch, als das Carcinomserum auch Plazentareiweiß, ja sogar in noch höherem Grade als Carcinomeiweiß selbst abzubauen vermochte, so daß die Differentialdiagnose zwischen Gravidität und Carcinom offen bleibt. Die neuesten, in den Laboratorien von Paltauf & Freund anscheinend sehr sorgfältig ausgeführten Versuche Epsteins lassen jedoch, entsprechend den Angaben Abderhaldens selbst, keinen Zweifel daran, daß auch diese Unterscheidung scharf zu machen ist, denn von 37 Krebsseren bauten 36 Carcinom- aber kein einziges Plazentareiweiß ab, von 18 Seren Gravider 17 Placentareiweiß. 46 von 47 Kontrollseren, die zum Teil von Patienten mit schweren anderen Erkrankungen herrührten, waren nicht imstande, Carcinomeiweiß abzubauen. Die eine negative Reaktion unter den Carcinomseren bezog sich auf einen hochgradig kachektischen 80-jährigen Greis. Dieses negative Resultat beruht höchstwahrscheinlich, wie schon Abderhalden angab, auf der Unfähigkeit stark kachektischer Personen, noch Schutzfermente zu bilden.

Literatur.

Abderhalden, Ueber Serumfermentwirkung bei Schwangeren und Tumorkranken. Münch. med. Wochenschr., **1913**, Nr. 8.

Abderhalden, Kölker & Medigreceanu, Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse und anderer Tumorarten. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 62, **1909**.

Abderhalden & Medigreceanu, Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedener Krebse und anderer Tumorarten. Ebenda, Bd. 66, **1910**.

— — Beitrag zur Kenntnis der Bausteine der Zellen von Tumoren. Ebenda, Bd. 69, **1910**.

Abderhalden & Pincussohn, Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse und anderer Tumorarten. Ebenda, Bd. 66, **1910**.

Abderhalden & Rona, Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse. Ebenda, Bd. 60, **1909**.

Adamkiewicz, Untersuchungen über den Krebs und das Prinzip seiner Behandlung. Wien und Leipzig **1893**.

— Die Heilung des Krebses. Wien **1903**.

Agazzi, Ueber den Wert des Isolysinbefundes für die Diagnose bösartiger Geschwülste. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 31.

de Agostini, Valore clinico della reazione meiostagminica per la diagnosi dei tumori maligni. Bioch. e terap. sperim., Vol. 2, **1910**.

Alberts, Das Carcinom in historischer und experimentell-pathologischer Beziehung. Jena **1887**.

Albrecht, Die Grundprobleme der Geschwulstlehre. Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 1, **1908**.

— Randbemerkungen zur Geschwulstlehre. Ebenda, **1908**.

Albrecht & Hecht, Ueber das Mäusecarcinom. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 50.

— — Ueber natürliche und erworbene Resistenz der Mäuse gegen Carcinom. Verhandl. d. deutsch. Naturforscher u. Aerzte, Salzburg **1909**.

Alessandri, L'azione emolitica del siero di sangue dei cancerosi. Soc. Ital. patol., September **1909**.

— Sulla esistenza di isolisine nel sangue dei cancerosi etc. Associaz. fra i cult. delle science med. e nat., Roma, Nov. **1910**.

Alibert, de la contagion du cancer. s. Michaux, Sem. méd., **1889**.

Aly, Demonstration zweier Fälle von Carcinoma linguae. Aerztl. Verein Hamburg, 26. April **1910**.

Angerer, Zur Heilung des Krebses mit Erysipelserum, nach Emmerich und Scholl. Aerztl. Verein München, 15. Mai **1895**.

Apolant, Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exper. Therapie Frankfurt a. M., **1906**, H. 1.

— Ueber experimentell erzeugten Rückschlag von Mäusecarcinom in den histologischen Typus des Adenoms. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 35.

— Ueber künstliche Tumormischungen. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 6, **1908**.

— Ueber die Empfindlichkeit von Krebsmäusen gegen intraperitoneale Tumorinjektionen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, **1909**.

— Ueber die biologisch wichtigen Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Zeitschr. f. allgem. Physiol., **1909**.

— Ueber einige histologische Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. 78, **1911**.

— Ueber die Immunität bei Doppelimpfungen von Tumoren. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, **1911**.

— Ueber Krebsimmunität. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 11, **1911**.

— Bemerkungen zu dem Aufsatz des Herrn Woglom: „Neue Beiträge zur Theorie der Individualität des Krebses." Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, **1912**.

— Ueber eine seltene Geschwulst der Maus. Arch. f. Dermatologie, Bd. 113, **1912**.

— Ueber die Beziehungen der Milz zur aktiven Geschwulstimmunität. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 18, **1913**.

Apolant & Ehrlich, Ueber die Genese des Carcinoms. Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges., Kiel **1908**.

Apolant, Ehrlich & Haaland, Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre. Berl. klin. Wochenschr., **1906**.

APOLANT & MARKS, Zur Frage der aktiven Geschwulstimmunität. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, **1911**.

ARLOING & COURMONT, Sur le traitement des tumeurs malignes de l'homme par les injections de sérum d'âne normal etc. Compt. rend. de l'acad. de méd., **1896**.

ARONSOHN, Günstige Beeinflussung eines Kehlkopfkrebses durch Antimeristem. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 9, **1910**.

ASCHER, Ueber endemieartiges Auftreten von epithelialen Geschwülsten bei grauen Mäusen. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 11, **1912**.

ASCOLI & IZAR, Die Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 8.

— — Die Serodiagnose bösartiger Geschwülste mittels der Meiostagminreaktion. Ebenda, **1910**, Nr. 22.

— — Zur Technik der Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Ebd., **1910**, Nr. 41.

ASKANAZY, Die Teratome nach ihrem Bau, ihrem Verlauf, ihrer Genese und im Vergleich zum experimentellen Teratoid. Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Pathol., Dresden **1907**.

— Die Resultate der experimentellen Forschungen über teratoide Geschwülste. Wien. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 43/44.

— Chemische Ursachen und morphologische Wirkungen bei Geschwulstkranken etc. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 9, **1910**.

— Neuere Befunde bei experimentell erzeugten Teratoiden. Atti del I. Congr. internat. dei patol., Torino **1911**.

AXHAUSEN, Histologische Studien über die Ursachen und den Ablauf des Knochenumbaues im osteoplastischen Carcinom. Virch. Arch., Bd. 195, **1909**.

BAINBRIDGE, The enzyme treatment for cancer-final report. Med. record, Vol. 76, **1909**.

BARRATT, Complement deviation in relation to carcinoma. Brit. med. journ., **1910**, Vol. 2.

— Ueber Komplementablenkung bei Menschencarcinom. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 11, **1912**.

BARTKIEWICZ, Untersuchungen über Uebertragung der menschlichen bösartigen Geschwülste auf Tiere. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 8, **1910**.

BASHFORD, Fifth annual report of the Imperial cancer research fund, **1906/07**.

— The immunity reaction to cancer. Proc. of the Roy. soc. of med., März **1910**.

— The behaviour of tumour-cells during propagation. IV. scient. rep. of the Imp. canc. research fund, **1911**.

BASHFORD & MURRAY, I. scient. rep. of the Imp. canc. res. fund, **1904**.

— — Carcinoma mammae in the mouse. Lancet, 23. März **1908**.

— — The incidence of cancer in mice of known age. Proc. of the Roy. soc., 20. Mai **1909**.

BASHFORD, MURRAY & BOWEN, Die experimentelle Analyse des Carcinomwachstums. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 5, **1907**.

BASHFORD, MURRAY & CRAMER, The growth of cancer under natural and experimental conditions. II. scient. rep. of the Imp. canc. res. fund, **1905**.

— — — Einige Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 46.

— — — The natural and induced resistance of mice to the growth of cancer. Proc. of the Roy. soc., Vol. 79, **1907**.

BASHFORD, MURRAY & HAALAND, Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 38/39.

— — — Resistance and susceptibility to inoculated cancer. III. scient. rep. of the Imp. canc. res. fund, **1908**.

— — — Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. **1**, **1909**.

BASHFORD, MURRAY, HAALAND & BOWEN, General results of propagation of malignant new growths. III. scient. rep. of the Imp. canc. res. fund, **1908**.

BASHFORD & RUSSELL, Further evidence on the homogeneity of the resistance to the implantation of malignant new growths. Proc. of Roy. soc., Vol. 82, **1910**.

BAYLY, The diagnosis of malignant diseases by means of the antitryptic index. Brit. med. journ., **1909**, Vol. 2.

Beard, The cancer problem. Lancet, 4. Febr. **1905**.
— The action of trypsin upon the living cells of Jensen's mouse-tumour. Brit. med. journ., **1906**, Vol. 1.
— The enzyme treatment of cancer and its scientific basis. London **1911**.
Becker, Der Antitrypsingehalt des Blutes in der Gynäkologie. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 27.
Beebe, The chemistry of malignant growths. I. Comm. Amer. journ. of physiol., Vol. 11, **1904**. II. Comm., Vol. 12, **1904**. III. Comm., Vol. 13, **1905**.
— The results of the chemical investigation of tumors. Boston med. and surg. journ., Vol. 157, **1907**.
— Further observations on immunity in lympho-sarcoma in dogs. Journ. of the Amer. med. assoc., 18. Juli **1908**.
— Further transfusion experiments. Journ. of med. res., **1910**, Nr. 119.
Beebe & Ewing, A study of the so called infectious lymphosarcoma of dogs. Journ. of med. res., Vol. 15, **1906**.
Beebe & Schaffer, The chemistry of malignant growths. Amer. journ. of physiol., Vol. 14, **1905**.
Beebe & Tracy, The treatment of experimental tumors with bacterial toxins. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 49, **1907**.
— — Experimental observations on the effects of mixed toxin inoculations in artificial lympho-sarcoma of dogs. Journ. of Amer. med. assoc., **1907**.
Behla, Die pflanzenparasitäre Ursache des Krebses und die Krebsprophylaxe. Berlin **1903**.
— Die künstliche Züchtung des Krebserregers, seine Feststellung in der Außenwelt und der rationelle Krebsschutz. Berlin **1908**.
— Die Bestätigung der künstlichen Züchtung des Krebserregers, sowie weitere geschwulststatistische Mitteilungen etc. Berlin **1910**.
Beneke, Verhandl. d. deutsch. path. Ges., Kiel **1908**.
Beresnegowsky, Untersuchungen mit Antimeristem behandelter Krebsfälle. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 9, **1910**.
Bergell & Dörpinghaus, Zur Chemie der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 36.
v. Bergmann, E., Die gegenwärtigen Forschungen über den Ursprung des Krebses. Dorpat **1876**.
v. Bergmann, G., Die klinische Bedeutung der tryptischen Fermente und ihre Antikörper. Med. Klinik, **1909**.
— Zur Briegerschen Serumreaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1908**.
v. Bergmann & Bamberg, Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blute. Berl. klin. Wochenschr., **1908**.
v. Bergmann & Keuthe, Die Hemmung der Hämolyse durch inaktivierte menschliche Sera. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap., Bd. 3, **1906**.
v. Bergmann & Meyer, Ueber die klinische Bedeutung der Antitrypsinbestimmung im Blute. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 37.
Bier, Die Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Einspritzung von artfremdem Blut. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 29.
Billroth, Ueber Impfungen mit Geschwulstelementen. Wien. med. Wochenschrift, **1867**.
Birch-Hirschfeld & Garten, Ueber das Verhalten implantierter embryonaler Zellen im erwachsenen Tierkörper. Zieglers Beiträge, Bd. 26, **1899**.
Blumenthal, Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. Ergebn. d. Physiol., **1910**.
— Ueber Heilungsversuche bei einem Rattensarkom. Med. Klinik, **1910**, Nr. 50.
— Ueber die Rückbildung bösartiger Geschwülste durch die Behandlung mit dem eigenen Tumorextrakt. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 11, **1912**.
Blumenthal & Brahn, Die Katalasewirkung in normaler und in carcinomatöser Leber. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 8, **1910**.
— — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Katalase und der Oxydase in der normalen und der carcinomatösen Leber. Med. Klinik, **1909**, Nr. 1.
Blumenthal, Jacoby & Neuberg, Zur Frage der autolytischen Vorgänge in Tumoren. Med. Klinik, **1909**.
Blumenthal & Neuberg, Zur Kenntnis der proteolytischen Fermente. Zeitschrift f. Krebsforsch., Bd. 10, **1911**.
Blumenthal & Wolff, Ueber Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. Med. Klinik, **1905**.
Boinet, Sérothérapie anticancéreuse. II. Congr. de méd. int., Bordeaux **1895**.

BORREL, Infections vermineuses et spirochètes chez les souris cancéreuses. Compt. rend. de la soc. de Biol., Mai **1905**.
— Lymphosarcome du chien. Compt. rend. de l'acad. des scienc., T. 144, **1907**.
— Le problème du cancer. Bull. de l'inst. Pasteur, **1907**.
— Acariens et cancer du système pilaire. Compt. rend. de la soc. de Biol., 21. Nov. **1908**.
— Acariens et cancers. Rev. de méd., 10. April **1909**.
— Parasitisme et tumeurs. II. conférence internat. p. l'étude du cancer. Paris **1910**.
— Tumeurs du rat à cysticerque. Bull. de l'acad. franç. p. l'étude du canc., T. 3, **1910**.

BORREL, GASTINEL & GORESCU, Acariens et cancers. Ann. de l'inst. Pasteur, **1909**.

BORREL & HAALAND, Tumeurs de la souris. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1905**.

BORST, Ueber experimentelle Teratoide. Atti del I. congr. internat. dei patol., Torino **1911**.

BOSC, Le cancer, maladie infectieuse à sporozoaires. Paris **1893**.

BOUGEANT, Résultats comparatifs du traitement par le sélénium des cancers de l'homme et des animaux. I. Congr. internat. de pathol. comp., Paris **1912**.

BRAGA, Sul potere emolitico degli estratti di tessuti carcinomatosi. Soc. med., Parma, **1910**.

BRANCATI, Sugli innesti di sarcoma in ratti splenectomizzati. Tumori **1912**.
— Sul comportamento della milza negli animali con tumori. Tumori **1912**.

BRAUNSTEIN, Ueber die Bedeutung der Milz in der Geschwulstimmunität und -Therapie. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 45.

BRIDRÉ, Recherches sur le cancer expérimental des souris. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 21, **1907**.
— Nouvelle observation de tumeur à helminthe chez le rat. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 55, **1909**.

BRIEGER, Demonstration zur Prognose des Carcinoms. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 7.

BRIEGER & TREBING, Ueber die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, insbesondere bei Krebskranken. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 22.
— — Weitere Untersuchungen über die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, insbesondere bei Krebskranken. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 29.
— — Ueber die Kachexiereaktion, insbesondere bei Krebskranken. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 51.

BROSCH, Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Patho- und Histogenese der malignen Geschwülste. Virch. Arch., Bd. 162.

BRUNNER, Russ. Arch. f. Pathol., klin. Med. u. Bakt., **1896**.

v. BRUNS, Zur Krebsbehandlung mit Erysipelserum. Deutsche med. Wochenschrift, **1895**.
— Ueber die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwülste. Beiträge zur klin. Chirurg., Bd. 3.

BRUSCHETTINI & BARLOCCO, Zur Frage der Krebsgifte. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.

BURGESS, The nature of the reaction of the tissues of susceptible and nonsusceptible mice to an inoculable tumour. Journ. of med. res., Vol. 21, **1909**.

BUXTON & SCHAFFER, Encyms in tumours. Journ. of med. res., Vol. 13, **1905**.

CALKINS, A spirochete in mouse cancer etc. 8. ann. rep. of the work of the cancer labor. of the New York State Depart. of health, **1907**.
— — The so called rhythms of growth energy in mouse cancer. Journ. of exper. med., Vol. 10, **1908**.

CATTORETTI, Applicabilità clinica e valore diagnostico della reazione meiostagminica nei tumori maligni. Bioch. e terap. sperim., **1912**.

CHARCOT, Quelques faits relativs à la sérothérapie du cancer. Sem. méd., **1902**.

CIMORONI, Sulle modificazioni della milza e del fegato nei topi portatori de epitelioma. Tumori **1912**.

Clowes, Preliminary communication regarding an immune body capable of inhibiting the development of cancer in mice. John Hopkins Hospital Bull., Vol. 16, **1905**.
— A study of the influence exerted by a variety of physical and chemical forces on the virulence of carcinoma in mice. Brit. med. journ., Dez. **1906**.
— Deviation of complement by means of the serum of sarcoma rats. Journ. of the Amer. med. assoc., 30. Jan. **1909**.
— Further observations on complement deviation in cancer. Amer. assoc. f. canc. res., April **1912**.
Clowes & Baeslack, Further evidences of immunity against cancer in mice after spontaneous recovery. Med. news, **1905**.
— — On the influence exerted on the virulence of carcinoma in mice by subjecting the tumor materials to incubation previous to inoculation. Journ. of exper. med., **1906**.
Clowes & Frisbie, Potassium and calcium contents of mouse tumors. Amer. journ. of physiol., Vol. 14, **1905**.
— — On the relationship between the rate of growth, age and potassium and calcium content of mouse tumors. Ebenda, Vol. 14, **1905**.
Clunet, Recherches expérimentales sur les tumeurs malignes. Paris **1910**.
— Le cancer expérimental. Journ. méd. franç., **1911**.
Coca, Dorrance & Lebredo, Vaccination in cancer. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13, **1912**.
Coenen, Ueber Mutationsgeschwülste und ihre Stellung im onkologischen System. Beitr. z. klin. Chirurg., Bd. 68, **1910**.
Coley, Treatment of inoperable malignant tumours with the toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. Amer. journ. of med. science, **1894**.
— The therapeutic value of the mixed toxins of the streptococcus of erysipelas and bacillus prodigiosus in the treatment of inoperable malignant tumours with a report of 160 cases. Ebenda, **1896**.
— Late results of the treatment of inoperable sarcoma by the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. Ebenda, **1906**.
— A report of recent cases of inoperable sarcoma successfully treated with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. Amer. assoc. f. canc. res., 12. April **1912**.
Contamin, Le cancer expérimental. Paris **1910**.
Cornil, Bull. de l'acad. de méd., Paris **1891**.
Crile, Haemolysis with special reference to cancer and tuberculosis. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 51, **1908**.
— A hemolytic test for malignant tumors. Amer. journ. of obstetrics and dis. of wom. and childr., Vol. 58, **1908**.
Crile & Beebe, Transfusion experiments in dogs showing artifically implanted tumours. Proc. of the soc. f. exp. med. and biol., **1907**.
— Transfusion of blood in the transplantable lymphosarcoma of dogs. Journ. of med. res., Vol. 18, **1908**.
Cuénot & Mercier, Etudes sur le cancer des souris. Y a-t-il un rapport entre les différentes mutations connues chez les souris et la réceptivité à la greffe? Compt. rend. de l'acad. d. scienc., **1908**.
— — Etudes sur le cancer des souris. Sur différents types de tumeurs spontanées apparues dans un même élevage. Compt. rend. de l'acad. d. scienc., T. 148, **1909**.
— — Etudes sur le cancer des souris. L'hérédité de la sensibilité à la greffe cancéreuse. Compt. rend. de l'acad. d. scienc., **1910**, Nr. 22.
— — Etudes sur le cancer des souris. Relations entre la greffe de tumeur, la gestation et la lactation. Compt. rend. de l'acad. d. scienc., T. 149, **1909**.
— — Etudes sur le cancer des souris. Propriétés humorales différentes chez des souris réfractaires de diverses lignées. Compt. rend. de l'acad. d. sc., T. 154, **1912**.
Dagonet, Transmissibilité des cancer. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., **1904**, Nr. 16.
Dagonet & Mauclaire, Essais sur la transmissibilité de l'épithéliome humain en série chez le rat. Arch. de méd. expér., **1904**, Nr. 5.
Deetjen, Spirochäten bei den Krebsgeschwülsten der Mäuse. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 22.
Delbet, Tentatives de traitement des cancers par le sélénium. Bull. de l'assoc. franç. p. l'ét. du canc., T. 5, **1912**.

DETON, Ein Beitrag zur Histogenese der Mäusetumoren. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 8, **1910**.

DOYEN, Le micrococcus néoformans et les Néoplasmes. Paris **1903**.

— Etiologie et traitement du cancer. Paris **1904**.

— Tumeurs expérimentales. Soc. d'anat., **1905**.

DUBOIS, De la transmission du cancer humain à l'animal; sérothérapie du cancer. Sem. méd., **1896**.

v. DUNGERN, Spezifisches Immunserum gegen Epithel. Münch. méd. Wochenschr., **1899**.

— Ueber Immunität gegen Geschwülste. Med. Klinik, **1909**, Nr. 28.

— Ueber passive Uebertragung der mmunität gegen Hasensarkom. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.

— Untersuchungen über das Wesen der Immunität bei Carcinom. Freie Vereinig. f. Mikrobiol., Wien **1909**.

— Ueber Serodiagnostik der Geschwülste mittels Komplementbindungsreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1912**.

— Zur Biologie des Rundzellensarkoms des Hundes. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 5.

— Ueber Komplementbindungsreaktion bei Carcinom. Freie Vereinig. f. Mikrobiolog., Berlin **1912**.

— Ueber Serodiagnostik der Geschwülste mittels Komplementablenkungsreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 20.

— Ueber Serodiagnostik der Geschwülste mittels Komplementablenkungsreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1912**, S. 2854.

v. DUNGERN & COCA, Ueber Hasensarkome, die in Kaninchen wachsen, und über das Wesen der Geschwulstimmunität. Zeitscr. f. Immunitätsf., Bd. 2, **1909**.

v. DUNGERN & WERNER, Das Wesen der Geschwülste. Leipzig **1907**.

DUPLAY & CAZIN, Des greffes cancéreuses. Sem. méd., **1892**.

— — Contagion et inoculabilité du cancer. Sem. méd., **1893**.

— — XI. internat. Kongr. in Rom, **1894**.

DYCHNO, Die diagnostische Bedeutung der Antitrypsinreaktion des Blutes bei Carcinom. Therapevticzeskoje Obosrenije, **1912**, Nr. 16, siehe Münch. med. Wochenschr., **1913**, S. 998.

ECHTERMEYER, Inoperables Carcinom des Zungengrundes durch Adrenalininjektionen gebessert. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 34.

EDZARD, Ueber die Serodiagnostik des Carcinoms nach v. Dungern. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 53.

EHRLICH, Experimental researches on specific therapeutics. The Harben Lectures for **1907**.

— Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Arbeit. a. d. Königl. Institut f. exper. Therap., Frankfurt a. M. **1906**.

— Experimentelle Studien an Mäusetumoren. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 5, **1907**.

— Ueber ein transplantables Chondrom der Maus. Arb. a. d. Königl. Institut f. exper. Therap., Frankfurt a. M. **1906**.

EHRLICH & APOLANT, Zur Kenntnis der Sarkomentwickelung bei Carcinomtransplantationen. Centralbl. f. allgem. Path. etc., **1906**.

— — Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre. Berl. klin. Wochenschr., **1906**.

— — Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 25.

v. EISELSBERG, Ueber einen Fall von erfolgreicher Transplantation eines Fibrosarkoms bei Ratten. Wien. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 48.

EMMERICH, Die Heilung des Milzbrandes durch Erysipelserum und Vorschläge über die ätiologische Bedeutung von Krebs. Münch. med. Wochenschr., **1894**, Nr. 28.

EMMERICH & SCHOLL, Klinische Erfahrungen über die Heilung des Krebses durch Krebsserum (Erysipelserum). Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 11.

EMMERICH & ZIMMERMANN, Ueber einige mit Krebsserum behandelte Fälle von Krebs und Sarkom. Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 43.

Engel, Ueber einen Versuch, mit Hilfe des Blutserums Carcinomatöser einen Antikörper herzustellen. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 48.

— Ueber den Komplementgehalt des Blutes Krebskranker. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 21.

— Ueber Komplementbindungsversuch mit dem Blute Krebskranker. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 10, **1911**.

Epstein, Die Abderhaldensche Serumprobe auf Carcinom. Wien. klin. Wochenschrift, **1913**, Nr. 17.

d'Este, Die Meiostagminreaktion in der Chirurgie. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 19.

Ewing, Cancer problems. Arch. of intern. med., Vol. 1, **1908**.

Ewing & Beebe, A study of the so-called infectious lymphosarcoma of dogs. Journ. of med. res., **1906**, Nr. 15.

Falk & Sticker, Ueber Carbenzym. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 1.

da Fano, Celluläre Analyse der Geschwulstimmunitätsreaktionen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.

Féré, Tératomes expérimentaux. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1897**.

— Note sur la persistance des tératomes experiment. et sur la présence de plumes dans ces tumeurs. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1898**.

Ferrari & Urizio, Die Meiostagminreaktion bei Verwendung von Lecithinextrakten. Wiener klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 16.

Fibiger, Ueber eine durch Nematoden hervorgerufene papillomatöse und carcinomatöse Geschwulstbildung im Magen der Ratte. Berl. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 7.

Fichera, Sugli innesti di tessuti embrionale e fetali. Policlinico, **1908**.

— Développement des greffes embryonnaires et fétales. Immunisation qu'elles déterminent. Arch. méd. expér., **1909**, Nr. 5.

— Recherches expérimentales sur le cancer. Arch. internat. de chirurgie, Gand, **1910**.

— L'azione dei prodotti di autolisi fetali omogenei sui tumori maligni dell'uomo. Policlinico, **1910**.

— Ancora sugli autolizati di tessuti nella terapia dei tumori. Policlinico **1911**.

Firket, De la réussité de greffes sarcomateuses en séries. Bull. de l'acad. roy. de Belg., **1892**.

Fischel, Uebertragungsversuche mit Sarkom- und Krebsgewebe des Menschen auf Tiere. Fortschr. der Medizin, **1892**, Nr. 1.

Fischer, F., Ueber Transplantation von organischem Material. Deutsche Zeitschrift f. Chirurg., **1879**.

Fischer, B., Ueber experimentelle Erzeugung von Epithelwucherung und Epithelmetaplasie. Verhandl. d. Pathol. Ges., Stuttgart **1906**.

— Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bösartiger Geschwülste. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 42.

Fleisher, White & Loeb, Quantitative Untersuchungen über Immunität gegen Tumoren bei Mäusen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 63, **1912**.

Flexner & Jobling, On the promoting influence of heated tumor emulsions on tumor growth. Proc. of the soc. of experim. biol and med., Vol. 4, **1907**.

— — Restraint and promotion of tumor growth. Ebenda, Vol. 5, **1907**.

— — Metaplasia and metastasis of a rat tumor. Ebenda, **1907/08**.

— — Studies upon a transplantable rat tumor. Monogr. on med. and allied subjects publ. by the Rockefeller inst. f. med. res., **1910**.

Forssner, Das Carcinomsarkom des Uterus. Arch. f. Gynäkologie, Bd. 87.

Fraenkel, Ueber Versuche, durch experimentelle Verlagerung von Keimgewebe Carcinom zu erzeugen. Centralbl. f. allgem. Pathol. etc., **1903**, Nr. 16 und 17.

Francotte & de Rechter, Inoculabilité du cancer humain à la souris blanche. Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belg., 1892.

Frank & Heimann, Ueber Erfahrungen mit der Abderhaldenschen Fermentreaktion beim Carcinom. Berl. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 14.

Freund & Kaminer, Ueber die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum. Biochem. Zeitschr., Bd. 26, **1910**.

Freund & Kaminer, Ueber die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 34.
— — Zur Diagnose des Carcinoms. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 51.
— — Zur Chemie der Prädilektionsstellen für Carcinom. Wien. klin. Woch., **1912**, Nr. 43.
— — Ueber die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum. Biochem. Zeitschr., Bd. 46, **1912**.

Freymuth, Zur Behandlung des Krebses mit Krebsserum. Deutsche med. Wochenschr., **1895**.

Friedrich, Heilversuche mit Bakteriengiften bei inoperablen bösartigen Neubildungen. Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 50, **1895**.

Fütterer, Ueber die Aetiologie des Carcinoms. Wiesbaden **1901**.

Fuld, Ueber die Kellingsche Serumreaktion bei Carcinomatösen. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, S. 535.
— Erwiderung auf vorstehenden Aufsatz: „Ueber die Blutserumreaktion der Carcinomatösen" des Herrn Dr. Kelling. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, S. 955.

Gargano, Verpflanzung von epithelialen Tumoren auf die Maus und Umwandelung derselben in Sarkom. Centralbl. f. Bakt., Bd. 59, **1911**.

Gaube de Gers, Gesellsch. d. prakt. Aerzte. Paris, 17. II. **1912**.

Gay, The problem of cancer considered from the standpoint of immunity. Med. school of Harvard University, Boston **1909**.
— A transmissible cancer of the rat considered from the standpoint of immunity. Journ. of med. res., Vol. 15, **1909**.

Gaylord, Ueber die Bedeutung der Plimmerschen Körperchen und die durch menschliches Material erzeugte Krebswucherung bei Tieren. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 1, **1903**.
— Endemisches Vorkommen von Sarkomen in Ratten. Ebenda, Bd. 4, **1906**.
— A spirochete in primary and transplanted carcinoma of the breast in mice. VIII. annual rep. of the canc. lab. of the New York State Depart. of health, **1907**.
— The relationship of spirochetes to cancer mice. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 52, **1909**.
— Primary lymphosarcoma in dogs treated with injections of fluid blood from recovered dogs. Ebenda, **1909**, Nr. 5.
— Die Beziehungen von Spirochäten zum Krebs der Mäuse. Berl. klin. Woch., **1908**, Nr. 52.

Gaylord & Clowes, On spontaneous cure of cancer. Surgery etc., Vol. 2, **1906**.
— — Evidences of infected cages as the source of spontaneous cancer. Journ. of Amer. med. assoc., **1907**.

Gaylord, Clowes & Baeslack, Preliminary report on the presence of an immune body in the blood of mice spontaneously recovered from cancer. Med. news, Jan. **1905**.

Geissler, Die Uebertragbarkeit des Carcinoms. Arch. f. klin. Chir., Bd. 46, **1893**.

Gibier, De la sérothérapie dans le cancer. Sem. méd., **1895**.

Gierke, Die hämorrhagischen Mäusetumoren mit Untersuchungen über Geschwulstresistenz und -disposition bei Mäusen. Beitr. z. pathol. Anat., etc., **1908**.
— Der Einfluß von Herkunft oder Mäuserasse auf die Uebertragbarkeit des Mäusekrebses. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 7, **1909**.

Girard-Mangin, De la toxicité des extraits cancéreux. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 66, **1909**.

Goldmann, Ueber die Beziehungen des Gefäßsystems zu den malignen Geschwülsten. Münch. med. Wochenschr., **1907**.
— Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen. Beitr. z. klin. Chirurg., Bd. 72, **1911**.
— Ueber experimentell erzeugte Wachstumshemmungen an Mäusetumoren. Centralbl. f. Chir., **1912**.
— Neue Untersuchungen über die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Beitr. z. klin. Chir., Bd. 78, **1912**.

Goldzieher, Experimentelle Beiträge zur Biologie der Geschwülste. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch., **1912**.

Golla, The antitryptic index. Brit. med. journ., Vol. 2, **1909**.

Goujon, Exposé de quelques faits nouveaux tendant à démontrer que les productions dites cancéreuses de l'homme sont susceptibles de se greffer chez les animaux et se produire l'infection chez ces derniers. Thèse de Paris **1866**.

v. Graff & v. Zubrzycki, Die Cobragiftpferdebluthämolyse in der Schwangerschaft und bei Carcinom. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 11.

Greischer, Experimentelle atypische Epithelwucherungen auf dem Boden von Zirkulationsstörung. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 11, **1912**.

Griffits, Sur une ptomaine extraite des urines dans le cancer. Compt. rend. de l'acad. d. sciences, T. 118.

Grünbaum, H. G., & A. S., Further experiments on the treatment of inoculated rat sarcoma and observations on certain accompanying blood changes. The Lancet, **1912**.

— — On a hemolytic test for susceptibility to sarcoma in rats etc. Journ. of path. and bact., Vol. 17, **1912**.

Haaland, Les tumeurs de la souris. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 21, **1905**.

— Experimente an einem Mischtumor. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 2.

— Ueber Metastasenbildung bei transplantierten Sarkomen der Mäuse. Ebenda, **1906**, Nr. 34.

— Beobachtungen über natürliche Geschwulstresistenz bei Mäusen. Ebenda, **1907**, Nr. 23.

— Contributions to the study of the development of sarcoma under experimental conditions. III. scient. rep. of the Imp. canc. res. fund, **1908**.

— The contrast in the reactions to the implantation of cancer after the inoculation of living and mechanically disintegrated cells. Proc. of the Roy. soc., Vol. 82, **1910**.

— Means of inducing resistance to transplantation of cancer tested in spontaneously affected mice. Proc. of the pathol. soc. of Great Brit. and Irland, Jan. **1910**.

— Spontaneous tumours in mice. IV. scient. rep. of the Imper. canc. res. fund, **1911**.

Hahn, Ueber Transplantation von carcinomatöser Haut. Berl. klin. Woch., **1888**. Nr. 21.

Hanau, Experimentelle Uebertragung von Carcinom von Ratte auf Ratte. Arch. f. klin. Chir., Bd. 39, **1889**.

— Erfolgreiche experimentelle Uebertragung von Carcinom. Fortschr. d. Med., Bd. 7, **1889**.

v. Hansemann, Was wissen wir über die Ursache der bösartigen Geschwülste? Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 12 und 13.

Henke, Ueber die Bedeutung der Mäusecarcinome. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 5.

Héricourt & Richet, De la sérothérapie dans le traitement du cancer. Compt. rend. de l'acad. d. sc., **1895**, p. 567.

— Traitement d'un cas de sarcoma par la sérothérapie. Ebenda, **1895**, p. 948.

Hertwig & Poll, Zur Biologie der Mäusetumoren. Abhandl. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wissensch., Berlin **1907**.

Herzfeld, Beitrag zur Briegerschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 49.

Herzog, On tumor transplantation and inoculation. Journ. of med. res., **1902**, Nr. 8.

Higuchi, Ein kleines Experiment über die Transplantation des japanischen Mäusecarcinoms. Verhandl. d. Japan. path. Gesellsch., Tokio **1912**.

Hodenpyl, Treatment of carcinoma with the body fluids of a recovered case. Med. record, Febr. **1910**.

Hofbauer, Grundzüge einer Antifermentbehandlung des Carcinoms. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 30.

Hofbauer & Henke, Ueber den Einfluß antitryptischer Körper auf Mäusecarcinome. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 7, **1909**.

HOFFMANN, Ueber das Vorkommen von Spirochäten in ulzerierten Carcinomen. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.

HORT, Diagnosis of malignant diseases by estimating the antitryptic power of cancerous sera. Clin. journ., **1910**.

HOSEMANN, Ueber Mäusetumoren. Med. Klinik, **1905**, Nr. 32.

HOYTON, Serumtherapeutics and carcinoma. Brit. med. journ., **1902**.

HUNTER, LAWS & LOEB, Investigations into the growth of the lymphosarcomata in dogs. The University of Pennsylv. med. bull., Dec. **1909**.

ISABOLINSKY & DYCHNO, Zur Frage über die Serodiagnostik bei Krebs. Wratschebnaja Gazeta, **1912**, Nr. 38.

ISAJA, La reazione antitryptica nei tumori maligni e suo mecanismo. Tumori, **1911**, fasc. 1.

ISHIWARA, Experimentelle Studien über die Zellreaktion nach Freund-Kaminer bei Ratten. Wien. med. Wochenschr., **1913**, Nr. 10.

ISRAEL, Die Probleme der Krebsätiologie. Arch. f. klin. Chir., Bd. 67, **1902**.

IZAR, Gekreuzte Meiostagminreaktion mit arteigenen und artfremden Tumorantigenen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 6, **1910**.

— Klinische Erfahrungen mit der Meiostagminreaktion bei Typhus, Tuberkulose etc. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 16.

— Zur Kenntnis der Meiostagmine bei bösartigen Geschwülsten. Biochem. Zeitschr., Bd. 29, **1910**.

— Zur Kenntnis der Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 25.

— Ueber Antigene für die Meiostagminreaktion. Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 49.

— Wirkung kolloidalen Schwefels auf Rattensarkome. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, **1912**.

JAKOB, Beitrag zur Frage der klinischen Bedeutung der Antitrypsinbestimmung im Blute. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 27.

JAKOBSTHAL, Demonstration von Mäusetumoren. Aerztl. Verein in Hamburg, 28. Nov. **1911**.

JANEWAY, Results of testing bloodserum in thirty-five cases of cancer etc. Journ. of the Amer. med. assoc., Jan. **1909**.

— The serum reaction in cancer. Ann. of surg., Vol. 49, **1909**.

JENSEN, Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, **1903**.

— Uebertragbare Rattensarkome. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 7, **1909**.

JOBLING, The biology of a mixed tumor of the rat. Monogr. on med. and allied subj. publ. by the Rockefeller inst. f. med. res., Juni **1910**.

— Transplantation experiments in macacus rhesus with a carcinomatous teratoma from man. Ebenda.

JOCHMANN, Ueber die diagnostische und prognostische Bedeutung des Antitrypsingehaltes im menschlichen Blutserum. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 43.

JOHNSON, Med. record, Nov. **1904**.

JORES, Ueber Art und Zustandekommen der von B. Fischer mittels Scharlachöl erzeugten Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 18.

JÜRGENS, Ueber Erkrankung durch Protozoen beim Menschen. Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch., 27. März **1895**.

— Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie der Sarkome. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir., **1896**.

— Ebenda, **1897**.

— Ueber Sarcoma mediastini antici vom Kaninchen nach Impfung entstanden. Verhandl. d. Naturf.-Versamml., Düsseldorf **1898**.

KAUFMANN, Ueber Enkatarrhaphie von Epithel. Inaug.-Diss. Bonn **1884**.

KELLING, Zur Biologie der bösartigen Geschwülste. Wien. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 30.

— Ueber die Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 24.

Kelling, Die biologischen Eigenschaften der Geschwülste. Wien. med. Wochenschr., 1904, Nr. 37 und 38.

— Zur Entscheidung der Frage über die Ursache des Krebses. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 3, **1905**.

— Ueber die Blutserumreaktion der Carcinomatösen. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 29 und 30.

— Ueber eine neue hämolytische Reaktion des Blutserums bei malignen Geschwülsten etc. Deutsches Arch. f. klin. Chir., Bd. 80, **1906**.

— Ueber die Ergebnisse serologischer Untersuchungen beim Carcinom. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, S. 1355.

— Ueber die Anwendung und Deutung zpezifischer Serumreaktionen für die Carcinomforschung. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 6, **1908**.

— Statistik über die Häufigkeit von Eingeweidewürmern bei Krebsen des Verdauungstraktus. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.

— Weitere Untersuchungen über hämolytische Reaktionen und über Komplementbindung im Blute von Krebskranken. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 38.

— Untersuchungen über die praktische Bedeutung der Meiostagminreaktion etc. Ebenda, **1911**, Nr. 3.

— Neue Versuche zur Erzeugung von Geschwülsten mittels arteigener und artfremder Embryonalzellen. Ebenda, **1913**, Nr. 1.

Kepinow, Ueber die eiweißspaltenden Fermente der benignen und malignen Gewebe. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 7, **1909**.

Klencke, Untersuchungen und Erfahrungen im Gebiete der Anatomie, Physiologie, Mikrologie, wissenschaftlichen Medizin. Leipzig **1843**.

Koch, Demonstration einiger Geschwülste bei Tieren. Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellsch., **1904**.

Köhler & Luger, Eine Verbesserung der Meiostagminreaktion. Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 29.

— — Zur Meiostagminreaktion. Ebenda, **1913**, Nr. 8.

Kolb, Zur Antimeristemfrage. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 17.

— Ein Beitrag zu den Mißerfolgen mit Antimeristem. Münch. med. Wochenschrift, **1911**, Nr. 20.

Kopfstein, Ueber Implantation von frischem Krebsgewebe in das Kaninchengehirn. Wien. med. Wochenschr., **1893**.

Kraus, Carcinomzelle und Carcinomreaktion. Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 23.

Kraus, v. Graff & Ranzi, Ueber neuere serologische Methoden zur Diagnose maligner Tumoren. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 28.

— Ueber das Verhalten des Serums und der Blutkörperchen Carcinomkranker bei der Hämolyse durch Cobragift. 5. Tagung d. Freien Vereinig. f. Mikrobiol., Dresden **1911**.

Kraus & Ishiwara, Ueber das Verhalten tierischer Sarkomzellen gegenüber tierischem und menschlichem Serum. Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 17.

Kraus, Plötzl, Ranzi & Ehrlich, Ueber das Verhalten menschlicher und tierischer Blutkörperchen gegenüber Cobragift unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 29.

Kraus, Ranzi & Ehrlich, Experimentelles über Tumoren. Wien. klin. Wochenschrift, **1909**, Nr. 47.

— — — Studien über Immunität bei malignen Geschwülsten. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, **1910**.

Kullmann, Ueber Hämolyse durch Carcinomextrakte. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 8, und Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 53, **1904**.

Lambert, Lack, Journ. of pathol. and bact., 1899.

Lambert, The influence of mouse-rat parabiosis on the growth in rats of a transplantable mouse sarcoma. Journ. of exper. med., Vol. 13, **1911**.

Landois, Untersuchungen über den antitryptischen Index des Blutes bei bösartigen Geschwülsten und septischen Erkrankungen. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 10.

LANDSTEINER, Bemerkungen zur Kenntnis der übertragbaren tierischen Tumoren. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 45.

LANGENBECK, Ueber die Entstehung des Venenkrebses und die Möglichkeit, Carcinome vom Menschen auf Tiere zu übertragen. Schmidts Jahrbücher, Bd. 25, **1840**.

LANZ, Experimenteller Beitrag zur Frage der Uebertragbarkeit melanotischer Geschwülste. Festschr. f. KOCHER, Wiesbaden **1891**.

— Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre. Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 20.

v. LARTSCHNEIDER, Ein Beitrag zur Kasuistik der Krebsserumbehandlung. Wien. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 29.

LAUBENHEIMER & CAAN, Zur Radiumfermenttherapie. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 33.

— — Ueber eine Tetanusinfektion nach subkutaner Einverleibung von Radiokarbenzym. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 17.

LAUNOY, Sur le pouvoir antitryptique du sérum sanguin des chiens cancéreux. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 66, **1909**.

LEBERT, & FOLLIN, Traité pratique des maladies cancéreuses. Paris **1851**.

LEBERT & WYSS, Beiträge zur Experimentalpathologie etc. Virchows Archiv, Bd. 40.

LEDOUX-LEBARD, Le cancer, maladie parasitaire. Arch. génér. de méd., **1885**.

LEIDI, Die Meiostagminreaktion bei malignen Geschwülsten. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 38.

LEOPOLD, Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie der Geschwülste. Virch. Arch., Bd. 85.

— Experimentelle Untersuchungen über das Schicksal implantierter Föten. Arch. f. Gynäkologie, Bd. 18, **1881**.

LEVIN, The reactive cell proliferation in the white rat etc. Journ. of exper. med., Vol. 10, **1908**.

— Studies on immunity in cancers of the white rat. Journ. of exper. Med., Vol. 12, **1910**.

— Resistance to the growth of cancer induced in rats by injection of autolyzed rat tissue. Proc. of the soc. f. exp. biol. and med., Vol. 7, **1910**.

— Immunity to the growth of cancer induced in rats by treatment with mouse tissue. Ebenda, Vol. 7, Nr. 10.

— Studies on immunity in cancers of the white rat. Journ. of exp. med., Vol. 14, **1911**.

— The relation of the reactive stroma formation to the transplantability of the cancers of the white rat. Journ. of exp. med., Vol. 13, **1911**.

LEVIN & SITTENFIELD, Studies on immunity in cancers of the white rat. The significance of athrepsia. Journ. of exper. med., Vol. 13, **1911**.

LEWIN, Ueber experimentell bei Hunden erzeugte Tumoren nach einer Krebsübertragung vom Menschen. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 33.

— Ueber experimentell bei Hunden erzeugte verimpfbare Tumoren nach Uebertragung von menschlichem Krebsmaterial. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 4. **1906**.

— Die biologisch-chemische Erforschung der bösartigen Geschwülste. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 2, **1908**.

— Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülste bei Ratten und Mäusen. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 6, **1908**.

— Ergebnisse der experimentellen Erforschung der bösartigen Geschwülste. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 1, **1908**.

— Die Beziehungen der Immunitätsforschung zu den bösartigen Geschwülsten. Jahresber. üb. d. Ergebn. d. Immunitätsf., **1909**.

— Die bösartigen Geschwülste vom Standpunkt der experimentellen Geschwulstforschung dargestellt. Leipzig **1909**.

— Ueber Veränderungen eines Adenocarcinoms der Ratte bei der Transplantation. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 7, **1909**.

— Die experimentelle Geschwulstforschung in ihren Beziehungen zur Immunitätswissenschaft. Jahresber. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, **1911**.

— Ueber Immunisierung mit Blutserum von spontan geheilten Tumorratten. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 11, **1912**.

Lewin, Immunitätsreaktion nach der Vorimpfung mit artfremden Tumoren. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 11, **1912**.
— Die Entstehung histologisch neuartiger Geschwülste nach der Impfung von Tumoren bei Tieren. Ebenda.
— Immunisierungs- und Heilversuche mit Autolysaten bei Rattentumoren. Ebenda.
— Die Wirkung von Schwermetallen auf die bösartigen Tiergeschwülste. Berl. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 12.

Lewin & Meidner, Versuche über die Heilwirkung des Milzgewebes von Tumortieren. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 11, **1912**.

v. Leyden & Blumenthal, Vorläufige Mitteilung über einige Ergebnisse der Krebsforschung. Deutsche med. Wochenschr., **1902**.

Liepmann, Zur experimentellen Krebsforschung. Charité-Annalen, Jahrg. 31.

Lindenschatt, Ueber Serodiagnostik der Geschwülste mittels Komplementablenkungsreaktion nach v. Dungern. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 46.

Lippmann, Ueber einen Fall von Carcinoma sarcomatodes mit gemischten und reinen Sarkommetastasen. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 3, **1905**.

Loeb, On transplantation of tumors. Journ. of med. res., **1901**.
— Further investigations in transplantation of tumors. Journ. of med. res., Vol. 8, **1902**.
— Ueber Transplantationen eines Sarkoms der Thyreoidea bei einer weißen Ratte. Virch. Arch., Bd. 167, **1902**.
— Ueber Transplantation von Tumoren. Virch. Arch., Bd. 172, **1903**.
— Mixed tumors of the thyroid gland. Amer. journ. of the med. scien., **1903**.
— Further experimental investigations into the growth of tumors etc. University of Pennsylvania med. bull., Juli **1906**.
— Ueber Sarkomentwickelung bei einem drüsenartigen Mäusetumor. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 24.
— Development of sarcoma and carcinoma etc. University of Pennsylvania med. bull., Vol. 19, **1906**.
— Further observations on the endemic occurence of carcinoma etc. Ebenda, **1907**.
— Ueber Entwickelung eines Sarkoms nach Transplantation eines Carcinoms. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 1.
— Ueber Entstehung eines Sarkoms nach Transplantation eines Adenocarcinoms einer japanischen Maus. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 7, **1909**.

Loeb & Fleisher, Quantitative studies in immunity to cancer. Amer. assoc. f. cancer res., April **1912**.
— — Untersuchungen über die Vererbung der das Tumorwachstum bestimmenden Faktoren. Centralbl. f. Bakt., Bd. 67, **1913**.

Loeb & Leopold, On the difference in the results obtained after inoculation of tumors into the individual in which the tumors had developed. Journ. of med. res., Vol. 17, **1907**.

Loeb, MacClurge & Sweek, The treatment of human cancer with intravenous injections of colloidal copper. Interstate med. journ., Vol. 19, **1912**.

Loeffler, Ueber ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. Dtsche. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 52.

Loewenstein, Epithelwucherungen und Papillombildungen der Rattenblase verursacht durch Trichosoma. Beiträge zur klin. Chirurg., Bd. 69, **1910**.
— Trichodes crassicauda specifica, eine causa directa in der Aetiologie der Tumoren. Ebenda, Bd. 76, **1911**.

Loewenthal, Tierversuche mit Plasmodiophora brassicae und Synchytrium taraxaci, nebst Beiträgen zur Kenntnis des letzteren. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 3, **1905**.

Lubarsch, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Mit Beiträgen von Lengemann und Rosatzin. Wiesbaden **1899**.

Lurje, Zur Lehre von den epithelialen Geschwülsten der Mäuse. Russky Wratsch, **1909**, Nr. 48.

MacConnell, Sudan oil in the transplantation of tumors. Journ. of med. res., Mai **1908**.
— The transplantation of human carcinomatous material into lower animals. Journ. of exper. med., Vol. 10, **1908**.

MacIntosh, On the absence of spirochaetes in mouse tumors. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.

Magnini, Sulla evoluzione degli innesti neoplastizi nei ratti timectomizzati etc. Tumori **1912**.

Maragliano, Der Präzipitationsvorgang des Antikörpers und seine Anwendung in der Pathologie. Berl. klin. Wochenschr., **1904**.

de Marchis, Sulla diagnosi biologica dei tumori maligni. Sperimentale, Vol. 63, **1910**.

Marie, Nouveaux cas du tumeur maligne provoquée par une radiodermite expérimentale chez le rat blanc. Acad. de méd., 30. Mai **1911**.

Marie & Clunet, Végétation atypique de l'épiderme cutané après injection intradermique d'huile d'olive saturée de scharlach. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du canc., T. 2, **1909**.

— — Fréquence des métastases viscérales chez les souris cancéreuses après ablation chirurgicale de leurs tumeurs. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du canc., T. 3, **1910**.

— — Variations morphologiques d'un épithelioma mammaire kystique chez la souris etc. Ebenda, T. 3, **1910**.

Marie, Clunet & Raulot-Lapointe, Contribution à l'étude du développement des tumeurs malignes sur les ulcères de Roentgen. Ebenda, T. 3, **1910**.

— — — Nouveau cas de tumeur maligne provoquée par une radiodermite expérimentale chez le rat blanc. Ebenda, T. 5, **1912**.

Mayet, Sur les effets de l'inoculation aux animaux du cancer humain etc. Compt. rend. de l'acad. des sciences, **1893**, Nr. 23.

— Production du cancer chez les rats blancs par introduction dans leurs économie des substances constituantes des tumeurs malignes de l'homme. Gaz. hebd. de méd. et de chirurg., **1902**.

— Faits expérimentaux propres à éclairer la pathogénie du cancer. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer, T. 2, **1909**.

Medigreceanu, Ueber die Größenverhältnisse einiger der wichtigsten Organe bei tumortragenden Mäusen und Ratten. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 13.

Meidner, Das Geschwulstwachstum nach Exstirpation eines Impftumors bei Ratten. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 11, **1912**.

Mello, Examen du sérum de cheveaux porteurs de tumeurs malignes par la méthode d'Ascoli. Compt. rend. soc. Biol., T. 69, **1910**.

— Etude du sérum des cheveaux porteurs de tumeurs malignes par la méthode de Freund et Kaminer. Ebenda, T. 74, **1913**.

Mertens, Ueber Versuche zur Serumdiagnose des Carcinoms. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 6.

Meyer, Ueber die Beziehungen zwischen den Lipoiden und pharmakologischer Wirkung. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 31.

Michaelis, Gesellsch. d. Charité-Aerzte, 18. Febr. **1904**, Charité-Annalen, **1904**.

— Experimentelle Untersuchungen über den Krebs der Mäuse. Med. Klinik, **1905**, Nr. 9.

— Ueber den Krebs der Mäuse. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 4, **1906**.

— Ein transplantables Rattencarcinom. Ebenda, Bd. 6, **1907**.

— Versuche einer Krebsimmunität bei Mäusen. Ebenda, Bd. 5, **1907**.

Michaelis & Lewin, Ueber ein transplantables Rattencarcinom. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 15.

Michaux, Sem. méd., **1898**, p. 258.

Micheli & Cattoretti, Die Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 21.

Micheli & Donati, Ueber die hämolytischen Eigenschaften der Extrakte von Organen und von bösartigen Geschwülsten. Atti dell' acad. di Torino, 10. Juli **1903**.

Moore & Barratt, Note upon the effect of liquid air upon the graftable cancer of mice. Lancet, 25. Januar **1908**.

Morau, Inoculation en série d'une tumeur épithéliale de la souris blanche. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1891**.

— Recherches expérimentales sur la transmissibilité de certains néoplasmes. Arch. de méd. expér., **1894**.

Moreschi, Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorwachstum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, **1909**.

— Ueber hemmende und begünstigende Wirkung des Tumorwachstums. Ebenda.

Morpurgo & Donati, Studi su un sarcoma dei topi bianchi. Atti dell' I. congr. internat. dei pathol., Torino **1911**.

Murphy, The transplantability of malignant tumors to the embryo of a foreign species. Proc. of the New York pathol. soc., **1912**.

Murray, Spontaneous cancer in the mouse etc. III. scient. rep. of the Imp. canc. res. fund, **1908**.

— A transplantable squamous celled carcinoma of the mouse. Ebenda.

— Die Beziehungen zwischen Geschwulstresistenz und histologischem Bau transplantierter Mäusetumoren. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 33.

— Cyclical structural changes in transplanted mouse tumors. Proc. of the pathol. soc. of Great Britain and Ireland, Jan. **1910**.

Murray & Haaland, A transplantable squamous celled carcinoma. Journ. of pathol., Vol. 12, **1908**.

Neuberg, Chemisches zur Carcinomfrage etc. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 2, **1904**.

— Arb. a. d. Pathol. Institut zu Berlin, **1906**.

— Chemie der Neubildungen in Oppenheimers Handb. d. Biochem., **1909**.

— Weitere Beiträge zur Chemie der Geschwülste. Biochem. Zeitschr., Bd. 26, **1910**.

— Chemische Pathologie der Krebse und Dyskrasie. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 10.

Neuberg & Caspari, Tumoraffine Substanzen. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 8.

Neuberg, Caspari & Löhe, Weiteres über Heilversuche an geschwulstkranken Tieren mittels tumoraffiner Substanzen. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 30.

Neuhäuser, Ueber die Fortentwickelung jugendlicher in die Niere implantierter Nebennieren. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 8.

Nichols, Implantation of tissue and its relation to cancer. Journ. of med. res., Vol. 13, **1905**.

Nieden, Ueber die Anwendung des Emmerich-Schollschen Krebsserums etc. Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 23.

Novinsky, Zur Frage über die Impfung der krebsigen Geschwülste. Centralbl. f. d. med. Wissensch., Bd. 14, **1876**.

Oestreich, Ein neuer Versuch der Behandlung des Krebses. Berl. klin. Woch., **1910**, Nr. 37.

— Die interne Behandlung des Krebses mit Antituman. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 11, **1912**.

Oser & Pribram, Ueber die Bedeutung der Milz in dem an malignen Tumoren erkrankten Organismus etc. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap., Bd. 12.

Paltauf, Die klinische Diagnostik des Krebses. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 46.

Pawlowsky, Ueber parasitäre Zelleinschlüsse in sarkomatösen Geweben. Virch. Arch., Bd. 133, **1893**.

Petersen, Einige kritische Bemerkungen zur Krebsheilserumtherapie von Emmerich und Scholl. Deutsche med. Wochenschr., **1895**.

— Ueber die Grundlagen der Erfolge der Bakteriotherapie bösartiger Geschwülste. Beitr. z. klin. Chir., Bd. 17, **1896**.

Petrow, Ueber Impfversuche mit embryonalem Gewebe und zur Frage der Entstehung von Geschwülsten. Russky Wratsch, **1907**, Nr. 7.

Petrow & Girgolaw, Ueber die Immunität gegenüber experimentell hervorgerufenem Krebs. Ebenda, Bd. 9, **1910**.

Petry, Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 27, **1899**.

— Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. Hofmeisters Beiträge, **1902**.

Peyrilhes, Dissertatio de cancro. Paris **1774**.

Pfeiffer, Bemerkungen zu E. Ranzis Artikel: „Zur Frage des Nachweises eines spezifischen anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 40.

— Zur Frage des Nachweises eines anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, **1910**.

Pfeiffer & Finsterer, Ueber den Nachweis eines gegen das eigene Carcinom gerichteten anaphylaktischen Antikörpers etc. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.

— Notiz zu unserer Arbeit über den Nachweis eines spezifischen Antikörpers im Serum von Krebskranken. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 29.

Philosophow, Ueber die modernen Versuche, das biologische Verfahren zur Diagnose der bösartigen Neubildungen zu benutzen. Wratschebnaja Gazeta, **1910**, Nr. 37 und 38.

Podwyssotzki, Myxomyceten, resp. Plasmodiophora brassicae Woron. als Erzeuger der Geschwülste bei Tieren. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, **1900**.

Poggenpohl, Ueber die diagnostische Bedeutung der antitryptischen Reaktion des Blutserums. Russky Wratsch, **1909**, Nr. 24.

Porter & White, Multiple carcinomata following chronic X ray dermatitis. Publ. of the Massach. gener. hospital, Boston **1908**.

Profé, Vorläufige Mitteilung über Immunisierungsversuche bei Mäusen etc. Mitteil. aus Dr. Schmidts Laborat. f. Krebsforsch., **1905**.

Quinquaud, Inoculation du cancer à cobaye. Bull. de la soc. anat. de Paris, **1874**.

Ranzi, Untersuchungen über antigene Eigenschaften der Tumoren. Deutsches Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 84, **1908**.

— Zur Frage des Nachweises eines spezifischen anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 40.

— Serumreaktionen bei malignen Tumoren. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforsch. von Kraus & Levaditi, 1. Erg.-Bd., **1911**.

Ravenna, Diagnosi del cancro con deviazione del complemento. Accad. med. di Padova, **1906**.

— Diagnosi del cancro mediante la deviazione del complemento, Policlin., **1907**.

— La deviazione del complemento e la diagnosi biologica di tumore maligno. Arch. scienc. med., Vol. 32, **1909**.

— Ricerche sull' anafilassia attiva e passiva dei tumori maligni. Pathol., **1912**.

Reale, Tentativi d'inoculazione sperimentali del sarcoma cutaneo. Napoli, **1902**.

Rehn, Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern. Arch. f. klin. Chir., Bd. 50, **1895**.

Reicher, Experimentelle Beiträge zur Therapie maligner Tumoren. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 29.

Reichmann, Kombination von osteoplastischer Carcinose mit Osteochondrosarkom. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 7, **1909**.

Reinke, Gelungene Transplantationen durch Aether erzeugter Epithelwucherungen der Linse des Salamanders. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 49.

Répin, Revue de chirurgie, **1895**.

Ribbert, Ueber Veränderungen transplantierter Gewebe. Arch. f. Entwickelungsmechanik, Bd. 6, **1898**.

— Ueber Transplantation auf Individuen anderer Gattung. Verhandl. naturf. Gesellsch., Breslau **1904**.

— Bemerkungen zu Kellings offenem Brief. Zeitschr. f. Krebsforsch., **1905**.

— Transplantation eines Fibroms beim Hunde. Centralbl. f. allgem. Pathol., Bd. 21, **1910**.

Richartz, Ueber das Vorkommen von Isolysinen im Blutserum bei malignen Tumoren. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 31.

Robertson & Joung, On the protozoan origine of tumors. Brit. med. journ., Vol. 2, **1909**.

Rohdenburg, Bullock & Johnston, The effects of certain internal secretions on malignant tumors. Arch. of intern. med., April **1911**.

Romkes, Tierexperimente zur Gewinnung eines carcinolytischen Serums. Groningen **1903**.

Rosenberg, Zur Frage der serologischen Carcinomdiagnostik. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 26.

Rossi, Contributo clinico alla cura dei tumori maligni mediante injectioni di tripsina. Il Morgagni, **1909**, Nr. 8.

Rous, Parabiosis as a test for circulating antibodies in cancer. Journ. of exper. med., Vol. 11, **1909**.

— On the reaction of tumor mice to injections of tumor emulsion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, **1910**.

— A transmissible avian neoplasm. Journ. of exper. med., **1910**.

— The effect of pregnancy on implanted embryonic tissue. Ebenda, Vol. 13, **1911**.

— A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. Ebenda, Vol. 13, **1911**.

Rous & Murphy, Tumor implantations in the developing embryo. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 56, **1911**.

— — Beobachtungen an einem Hühnersarkom und seiner filtrierbaren Ursache. Berl. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 14.

Rous, Murphy & Tytler, Transplantable tumors of the fowl etc. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 58, **1912**.

— — — The rôle of injury in the production of a chicken sarocma by a filtrable agent. Ebenda, Vol. 58, **1912**.

— — — A filtrable agent the cause of a chicken tumor, an osteochondrosarcoma. Ebenda, Vol. 59, **1912**.

Roux & Metschnikoff, Recherches expérimentales sur les singes anthropoides. Bull. de l'acad. de méd., T. 50, **1903**.

Rushmore, The effect of trypsin on cancer etc. Journ. of med. res., Vol. 21, **1909**.

Russell, The nature of resistance to the inoculation of cancer. III. scient. rep. of the Imp. canc. res. fund, **1908**.

— Sarcoma development ocurring during the propagation of a haemorrhagic adenocarcinoma of the mamma of the mouse. Journ. of pathol. and bact., Vol 14, **1910**.

— The manifestation of active resistance to the growth of implanted cancer. V. scient. rep. of the Imp. canc. res. fund, **1912**.

Sampietro & Tesa, Sulla deviazione del complemento nei tumori maligni. Ann. d'igiene sperim., Vol. 18, **1908**.

Scheurlen, Die Aetiologie des Carcinoms. Deutsche med. Wochenschr., **1887**, Nr. 48.

Schlagenhaufer, Carcinom und Riesenzellensarkom derselben Mamma. Centralbl. f. allgem. Pathol., Bd. 17, **1906**.

Schmidt, M. B., Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Jena **1913**.

Schmidt, O., Reaktion und Heilerfolge bei Carcinomkranken nach Behandlung mit abgetöteten Reinkulturen eines im Carcinom vorkommenden Parasiten. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 17, **1903**.

— Ueber das Vorkommen eines protozoenartigen Parasiten in den malignen Tumoren etc. Mitteil. aus Dr. Schmidts Laborat. f. Krebsforschung, **1905**.

— Ueber einen protozoenähnlichen Mikroorganismus in malignen Tumoren etc. Münch. med. Wochenschr., **1906**.

— Experimentelle Erzeugung maligner Geschwülste bei Tieren durch Infektion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1908**.

— Der spezifische Abbau maligner Geschwülste durch das Cancroidin. Wien. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 27 und 28.

Schmorl, Ueber Krebsmetastasen im Knochensystem. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. in Kiel, **1908**.

Schöne, Untersuchungen über Carcinom-Immunität bei Mäusen. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 51.

— Die Beziehungen der Immunitätsforschung zur Lehre von den Geschwülsten. Jahresber. über d. ges. Immunitätsforsch., **1906**.

— Untersuchungen über Geschwulstimmunität bei Mäusen. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chirurg., **1907**.

SCHOLL, Mitteilungen über die Darstellung von Krebsserum. Deutsch. med. Wochenschr., **1895**.

SCHÜLER, Brustkrebs durch das Emmerich-Schollsche Epithelserum geheilt. Deutsche med. Wochenschr., **1895**.

SCHWENNINGER, Ueber Transplantation und Implantation von Haaren. Zeitschrift f. Biologie, Bd. 11, **1875**.

SENN, Bacteriologie chirurg. trad. de Broca, **1890**.

SERAFINI & DIETZ, Sulla applicazione delle cancro precipitine nella diagnosi del carcinoma gastrico. Giorn. della R. accad. de med., Torino **1907**.

SICK, 5 Mißerfolge mit Antimeristem. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 23.

SIMON & THOMAS, A cytolytic factor occurring in the bloodserum in malignant diseases. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 51, **1908**.

— — On complement fixation in malignant diseases. Journ. of exper. med., Vol. 10, **1908**.

SISTO & JONA, La deviazione del complemento nei tumori maligni. Clin. med. Ital., Vol. 48, **1909**.

SJÖBRING, Ueber die Mikroorganismen in den Geschwülsten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, **1900**.

— Ueber Krebsparasiten. Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 65, **1902**.

SMITH & WASHBURN, Infective veneral tumors in dogs. Transact. of the pathol. soc. of London, Vol. 48, **1897**.

— — Infective sarcomata in dogs. Brit. med. journ., Dez. **1898**.

SMITHIES, The diagnostic value of the hemolytic test in cancer and tuberculosis. Journ. Michigan State med. soc., Mai **1910**.

— Further studies of the diagnostic value of the hemolytic test in cancer and tuberculosis. Arch. of diagnosis, Vol. 3, **1910**.

SPRONCK, Tumeurs malignes et maladies infectieuses. Ann. de l'inst. Pasteur. **1892**.

STABILINI, Beitrag zum Studium der Meiostagminreaktion bei bösartigen Geschwülsten. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 32.

STAHR, Ueber anscheinend spontan entstandene Bauchtumoren an Krebsmäusen. Centralbl. f. allgem. Path. etc., Bd. 20, **1909**.

— Ueber den Einfluß einer abweichenden Ernährungsweise auf die Uebertragbarkeit des Mäusecarcinoms. Ebenda.

— Zur Kenntnis der Umwandelung von Mäusecarcinom in Sarkom. Centralbl. f. allgem. Path. etc., Bd. 21, **1910**.

STAMMLER, Ueber Tumorreaktionen mit besonderer Berücksichtigung der Meiostagminreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 37.

— Ueber Meiostagminreaktion und einige andere serologische Studien bei malignen Tumoren. Centralbl. f. Chir., **1911**.

STICKER, Transplantables Lymphosarkom des Hundes. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 1, **1904**.

— Erfolgreiche Uebertragungen bösartiger Geschwülste bei Tieren. Med. Klinik, **1905**, Nr. 24.

— Spontane und postoperative Implantationstumoren. Münch. med. Wochenschrift, **1906**.

— Transplantables Rundzellensarkom des Hundes etc. Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 4, **1906**.

— Erfolgreiche Uebertragung eines Spindelzellensarkoms des Oberarmes beim Hunde. Berl. tierärztl. Wochenschr., Dez. **1907**.

— Findet eine Beeinflussung des Krebses durch Kohle statt? Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 50.

— Experimentelle Erzeugung des Carcinoms beim Hunde. Arch. f. klin. Chir., Bd. 90, **1909**.

STICKER & FALK, Ueber Ferment- und Radiumfermenttherapie. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 23.

— Zur Radium-Fermenttherapie. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 29.

STILLING, Die Entwickelung transplantierter Gewebsteile. Verhandl. d. deutschen path. Gesellschaft, **1903**.

STINER, Untersuchungen über die Brauchbarkeit der v. Dungernschen Reaktion für die Serumdiagnostik der Syphilis. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Aerzte, **1911**, **Nr. 33**.

Stoeber, Experimentelle Untersuchungen über die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 3.
— Die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen durch Injektion von Scharlachrot- und Amidoazotoluolöl in das subkutane Gewebe des Menschen. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 14.
Stoeber & Wacker, Ein weiterer Beitrag zur Erzeugung atypischer Epithelwucherungen mit Eiweißfäulnisprodukten. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 18.
Strauch, Demonstration von Mäusetumoren. Verein d. Aerzte in Halle, 7. Febr. **1912**.
— Uebertragungsversuche von Mäusecarcinom auf Kaninchen. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 12, **1913**.
Syrensky, Ueber die klinische Bedeutung der antitryptischen Eigenschaften des Blutserums. Wratschebnaja Gazeta, **1910**, Nr. 17 u. 18.
Tedesco, Meiostagminreaktion. Gesellsch. f. innere Med. u. Kinderheilk. Wien, 2. Juni **1910**.
Thorel, Demonstration einiger Präparate von sogenannten Mäusecarcinomen. Verhandl. d. deutschen path. Gesellschaft Dresden, Sept. **1907**.
— Kasuistisches zum Kapitel des sogenannten Mäusecarcinoms. Verhandl. d. deutschen path. Gesellschaft Kiel, **1908**.
v. Tiesenhausen, Zur Frage über die Implantation von Embryonalgewebe. Virch. Arch., Bd. 195, **1909**.
Tsunoda, Ueber die Beziehungen des Demodex folliculorum zum Mammakrebs. Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 8, **1910**.
Tusini, Ann. d'igiene sperim., **1901**.
Tytler, A transplantable new growth of the fowl, producing cartilage and bone. Journ. of exper. med., Vol. 17, **1913**.
Tyzzer, A study of heredity in relation to the development of tumors in mice. IV. Report of the Carol.-Brewer Croft fund canc. commiss. Boston **1907**.
— A series of twenty spontaneous tumours in mice etc. Ibid.
— The inoculable tumors in mice. Ibid.
— Observations on the inheritance on the susceptibility to an inoculable tumor. Amer. assoc. f. canc. res., 15. April **1908**.
— A study of heredity with reference to susceptibility to an inoculable tumor of Japanese waltzing mouse. Journ. of Amer. med. assoc., **1909**, Nr. 5.
— The bearings of the experimental investigation of tumors on the tumor problem in general. Boston med. and surg. journ., Vol. 161, **1909**.
— A series of spontaneous tumors in mice with observations on the influence of heredity on the frequence of their occurrence. V. Report of the canc. commiss. of Harvard University. Boston **1909**.
— A study of inheritance in mice with reference to their susceptibility to transplantable tumors. Journ. of med. res., Vol. 21, **1909**.
Uffreduzzi, Innesti di tumori e autolizzato fetale e neoplastico. Tumori, **1913**.
Uhlenhuth, Durch Pyocyanase geheilte Rattensarkome. Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1909**.
— Ueber Immunität bei Rattensarkomen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1910**.
— Untersuchungen über Immunität und Chemotherapie bei experimentell erzeugten Ratten- und Mäusetumoren. Med. Klinik, **1912**.
Uhlenhuth, Dold & Bindseil, Experimentelles zur Geschwulstfrage bei Tieren. VI. Tagung d. freien Verein. f. Mikrobiol., **1912**.
Uhlenhuth, Haendel & Steffenhagen, Beobachtungen über Immunität bei Rattensarkom. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, **1910**.
— — — Experimentelle Untersuchungen über Rattensarkom. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 36, **1911**.
Uhlenhuth & Weidanz, Mitteilungen über einige experimentelle Krebsforschungen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, **1909**.
Velich, Beitrag zur Frage nach der Uebertragbarkeit des Sarkoms. Wien. med. Blätter, **1898**.
Vischer, Ueber Sarkomübertragungsversuche. Bruns Beiträge, Bd. 42, **1904**.
Wacker, Neuere Ergebnisse in der Erforschung des Chemismus des Carcinoms. Würzburger Abhandl. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med., Bd. 11, **1911**.
Wacker & Schmincke, Experimentelle Untersuchungen zur kausalen Genese atypischer Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 30.

WADE, An experimental investigation of infective sarcoma of the dog, with a consideration of its relationship to cancer. Journ. of path. and bact., Vol. 12, **1908**.
WALDENBURG, Tuberkulose, Lungenschwindsucht und Skrofulose, **1869**.
v. WASIELEWSKI & WÜLKER, Zur Beurteilung der Schmidtschen Krebshypothese. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 8.
v. WASSERMANN & v. HANSEMANN, Chemotherapeutische Versuche an tumorkranken Tieren. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 1.
v. WASSERMANN, KEYSSER & WASSERMANN, M., Beiträge zum Problem: Geschwülste von der Blutbahn aus therapeutisch zu beeinflussen etc. Dtsche. med. Wochenschr. **1911**, Nr. 51.
WEBER, Chirurgische Erfahrungen und Untersuchungen. Berlin **1859**.
WEHR, Demonstration der durch Impfung von Hund auf Hund erzeugten Carcinomknötchen. Centralbl. f. Chir., **1888**.
— Weitere Mitteilungen über die positiven Ergebnisse der Carcinomüberimpfungen von Hund auf Hund. Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 39, **1889**.
WEIL, Hemolytic effects of human serum. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 52, **1909**.
— The hemolytic reactions of the blood in dogs affected with transplantable lymphosarcoma. Arch. of intern. med., Vol. 1, **1908**.
— The hemolytic reactions in cases of human cancer. Journ. of med. res., Vol. 19, **1908**.
— On the resistance of human erythrocytes to cobra venom. Journ. of infect. diseases, Vol. 6, **1909**.
WEINBERG, Essai de traitement des tumeurs avec des autolysats de tissus embryonnaires et cancéreux. Bull. de l'acad. franç. pour l'étude d. canc., T. 5, **1912**.
WEINBERG & MELLO, Recherches sur le sérum des cancéreux. Compt. rend. soc. Biol., T. 67, **1909**.
— — Quelques recherches sur le sérum des cancéreux. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude d. canc., T. 3, **1910**.
WENTSCHER, Wie lange und unter welchen Umständen bleibt die Lebensfähigkeit der menschlichen Epidermiszellen außerhalb des Organismus erhalten? Centralbl. f. Chirurg., **1898**.
WHITE, Contagious growths in dogs. Brit. med. journ., Juli **1902**.
WHITE & LOEB, The influence of an inoculation with tumor material of experimentally decreased virulence etc. Proc. of the soc. f. exper. biol. and med., Vol. 8, **1910**.
— — Ueber den Einfluß physikalisch schädigender Agentien auf das Wachstum der Tumorzellen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, **1910**.
WERNER, Zur Kenntnis und Verwertung der Rolle des Lecithins bei der biologischen Wirkung der Radium- und Röntgenstrahlen. Deutsche med. Woch., **1905**, Nr. 2.
— Erfahrungen über die Behandlung von Tumoren mit Röntgen-, Radiumstrahlen und Cholininjektionen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg., Bd. 26, **1909**.
— Zur chemischen Imitation der Strahlenwirkung und Chemotherapie des Krebses. Naturh.-med. Verein Heidelberg, 5. VII. **1912**.
WERNER & SZÉCSI, Experimentelle Beiträge zur Chemotherapie der malignen Geschwülste. Zeitschr. f. Chemotherap., Bd. 1, **1913**.
WHITTEMORE, The value of hemolysis in the diagnosis of carcinoma. Boston med. and surg. journ., 21. Jan. **1909**.
WILMS, Wachstum embryonaler Implantation und Geschwulstbildung. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch., **1904**.
WINOGRADOW, Die antitryptische Reaktion des Blutserums bei Carcinom. Medicinskoje Obozrenije, **1909**, Nr. 12.
WITTE, Die biologische Diagnose des Carcinoms unter besonderer Berücksichtigung des Magencarcinoms. Berl. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 25 u. 26.
WOGLOM, Resistance produced in mice against transplanted cancer by autoinoculation of the spleen. Journ. of exper. med., Vol. 12, **1910**.
— Mice immunised subcutaneously are resistant to the implantation of cancer in internal organs. Lancet, 8. Juli **1911**.
— Neue Beiträge zur Theorie der Individualität des Krebses. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, **1911**.
— The nature of the immune reaction to transplanted cancer in the rat. V. scient. rep. of the Imper. canc. res. fund, **1912**.

Wolff, Ueber die klinische Bedeutung des Antitrypsingehaltes des Blutes bei normalen und an verschiedenen Krankheiten, besonders an Carcinom leidenden Menschen. Wissensch. Verein a. städt. Krankenh. zu Frankfurt a. M., Febr. **1909**.

Wolfsohn, Die Verwendung der Serodiagnostik in der praktischen Chirurgie etc. Berl. klin. Wochenschr., **1909**.

— Ueber Serodiagnostik der Geschwülste mittels Komplementablenkungsreaktion nach v. Dungern. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 41.

Wyss, Zur Wirkungsweise der Scharlachöl-Injektionen B. Fischers bei der Erzeugung carcinomähnlicher Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschrift, **1907**, Nr. 32.

Yamanouchi, Sensibilité des souris cancéreuses aux injections de la même tumeur. Compt. rend. soc. Biol., T. 66, **1909**.

Zahn, Ueber das Schicksal der in den Organismus implantierten Gewebe. Virch. Arch., Bd. 95, **1884**.

— Sur le sort des tissus transplantés dans l'organisme. Congr. de Genève, **1878**.

V.

Die biologische Eiweiss-Differenzierung mittels der Präzipitation unter besonderer Berücksichtigung der Technik.

Von

Paul Uhlenhuth und **Karl Steffenhagen**
in Straßburg. in Berlin.

Mit 7 Figuren im Text.

Präzipitine sind Reaktionsprodukte des tierischen Organismus, welche in dem Blutserum des Versuchstieres dadurch erzeugt werden können, daß ihm Eiweißsubstanzen tierischen oder pflanzlichen Ursprungs parenteral einverleibt werden. Das zur Bildung dieses Antikörpers verwendete Antigen wird Präzipitinogen oder präzipitinogene Substanz, der gebildete Antikörper Präzipitin genannt (Zoo- oder Phytopräzipitin). Wenn Präzipitin und Präzipitinogen gemischt oder vorsichtig im Reagenzglase überschichtet werden, so entsteht ein Niederschlag, das Präzipitat. Das Präzipitat ist der sichtbare Ausdruck der biologischen Reaktion.

Wir geben im folgenden zunächst eine kurze Zusammenstellung der wichtigsten Daten, welche die Entwickelung der Lehre von den Präzipitinen erkennen lassen. Bei dieser Zusammenstellung sind hauptsächlich diejenigen Ergebnisse der Präzipitinforschung angeführt, welche die *praktische* Verwendbarkeit der Präzipitine betreffen.

Für den gerichtlichen Sachverständigen sei auf das Buch von Uhlenhuth & Weidanz: Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens mit besonderer Berücksichtigung der forensischen Blut- und Fleischuntersuchung, sowie der Gewinnung präzipitierender Sera (Gustav Fischer, Jena), sowie Uhlenhuth: Das biologische Verfahren zur Erkennung und Unterscheidung von Menschen- und Tierblut etc. Ausgewählte Sammlung von Arbeiten und Gutachten etc. (Gustav Fischer, Jena) hingewiesen.

Die Eigenschaft, Präzipitine zu bilden, kommt, wie erwähnt, den tierischen und pflanzlichen Eiweißkörpern zu. Man unterscheidet danach *Zoopräzipitine* und *Phytopräzipitine*. Letztere wurden zuerst entdeckt, und zwar nach Einspritzung von Bakterieneiweiß. R. Kraus, der Entdecker der Bakterienpräzipitine, stellte fest (1897), daß Filtrate von Bakterienkulturen, mit ihren Immunseris zusammengebracht, eine Trübung verursachten. Er erkannte gleichzeitig die

Spezifität der Reaktion, indem nur das homologe Immunserum mit den zugehörigen Kulturfiltraten einen Niederschlag erzeugte, z. B. Cholera-immunserum mit Cholerakulturfiltraten, Typhusimmunserum mit Typhus-kulturfiltraten. In der Folge wurden dieselben Vorgänge auch bei anderen Bakterien beobachtet, von Marmorek bei Streptokokken, von Nicolle bei Colibakterien, von Wladimiroff bei Rotz-, von Markl bei Pestbacillen. Den weiteren Ausbau der Lehre von den Bakterienpräzipitinen verdanken wir vornehmlich Kraus und seinen Mitarbeitern. Es sei in dieser Beziehung auf den betreffenden Abschnitt dieses Handbuches Präzipitine (Bakterienpräzipitine) von Kraus hingewiesen.

Der Nachweis, daß nicht allein pflanzliche, sondern auch tierische Eiweißkörper Präzipitine zu erzeugen imstande sind, wurde durch Tschistowitsch und durch Bordet (1899) erbracht. Tschistowitsch beobachtete, daß das Serum von Kaninchen, die mit Pferde- oder Aalserum vorbehandelt waren, in dem Pferde- oder Aalserum eine Ausfällung hervorrief. Bordet machte analoge Beobachtungen mit dem Serum eines Kaninchens, das mit defibriniertem Hühnerblut vorbehandelt war. Bordet fand dann weiterhin, daß sich auch nach Einspritzung von Kuhmilch in dem Blutserum von Kaninchen Präzipitine bilden, welche das Kasein der Kuhmilch zur Ausfällung bringen. Diese Versuche von Bordet mit dem von ihm so benannten Laktoserum wurden dann in ähnlicher Weise von Fish wiederholt, der die Spezifität dieser Laktoserumreaktion zum ersten Male nachwies (Februar 1900), indem er fand, daß ein Kuhlaktoserum nur in Kuhmilch, nicht aber in Menschen- oder Ziegenmilch einen Niederschlag hervorruft. Gleiche Versuche, über welche Ehrlich in der Croonian lecture (22. März 1900) berichtete, stellte Morgenroth an; er kam zu demselben Resultat wie Fish. Auch die von Wassermann und Schütze zu derselben Zeit unabhängig von diesen Forschern unternommenen Untersuchungen führten zu demselben Ergebnis und bewiesen die Möglichkeit, die verschiedenen Milcharten biologisch voneinander zu unterscheiden.

Mit dem Nachweis der Spezifität dieser Reaktionen war ihre praktische Verwertbarkeit auf eine sichere wissenschaftliche Grundlage gestellt, eine Tatsache, auf die Wassermann auf dem Kongreß für innere Medizin (1900) in einer Diskussionsbemerkung hingewiesen hat.

Ehrlich, Myers und Uhlenhuth stellten weiterhin fest, daß nach Einspritzung von Hühnereiereiweiß in kristallinischem oder nativem Zustande in dem Serum der hiermit behandelten Kaninchen spezifische Präzipitine für Eiereiweiß auftreten. Uhlenhuth studierte die Frage, ob es nicht möglich sei, mit Hilfe dieser spezifischen Reaktionen die Eiweißstoffe verschiedener Vogeleier zu unterscheiden. Diese Untersuchungen, die er auf Hühner-, Gänse-, Enten-, Puten-, Perlhuhn-, Tauben-, Möven- und Kibitzeier ausdehnte, führten zu positivem Ergebnis, denn es gelang in der Tat, die Eiweißstoffe der Eier, abgesehen von den nahe verwandten Vögeln, auf biologischem Wege zu differenzieren. Alle diese Beobachtungen beanspruchten ein um so größeres Interesse, als es auf chemischem Wege bisher nicht gelungen war, die genannten Eiweißkörper voneinander zu unterscheiden. Besonders wichtig war die von Uhlenhuth festgestellte

Tatsache, daß die Reaktion außerordentlich fein und empfindlich ist, so daß der spezifische Nachweis von Eiweiß noch möglich war bei Verdünnungen von 1:100000, während die gebräuchlichen chemischen Eiweißreaktionen schon bei Verdünnungen über 1:1000 versagten.

Gelegentlich seiner Studien über die Unterscheidung der Eiweißstoffe der verschiedenen Vogeleier versuchte Uhlenhuth mit Hilfe der biologischen Methode Unterschiede nachzuweisen zwischen den Eiweißkörpern des Hühnereies und des Hühnerblutes. Zu diesem Zweck wurden Kaninchen mit defibriniertem Hühnerblut eingespritzt. Es zeigte sich, daß das Serum der so vorbehandelten Kaninchen in einer stark verdünnten Hühnereiereiweißlösung erst nach längerer Zeit einen schwachen Niederschlag erzeugte, während in einer ebenso stark verdünnten lackfarbenen Hühnerblutlösung eine momentane starke Fällung zu beobachten war. Es war somit auf biologischem Wege bewiesen, daß eine Differenz zwischen den Eiweißkörpern des Hühnereies und des Hühnerblutes bestehen müsse. Die Beobachtung, daß in der Hühnerblutlösung bei Zusatz des spezifischen Serums ein starker Niederschlag auftrat, während alle anderen zur Kontrolle herangezogenen Blutlösungen der verschiedensten Tiere klar blieben, gab Uhlenhuth die Anregung zu der Ausarbeitung einer Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten. Das von Uhlenhuth und unabhängig kurz darauf auch von Wassermann & Schütze angegebene Verfahren hat die Frage der Blutdifferenzierung vom gerichtsärztlichen Standpunkt gelöst; denn es zeigte sich, daß das Serum von Kaninchen, die mit Menschen- oder Tierblut wiederholt eingespritzt waren, nur in Lösungen der zur Vorbehandlung benutzten Blutarten, auch wenn das Blut lange Zeit angetrocknet gewesen war, einen Niederschlag erzeugte. Dieser von den genannten Autoren in die Praxis eingeführte forensische Blutnachweis ist dann besonders von Uhlenhuth, in Gemeinschaft mit Beumer, weiter ausgebaut worden. Die Methode ist in zahlreichen Untersuchungen nachgeprüft und bezüglich ihrer Brauchbarkeit anerkannt worden. Von einschlägigen Arbeiten sind u. a. diejenigen von Beumer, Weidanz, Binder, Biondi, Dieudonné, Stern, Ziemke, Mertens, Minovici, Ogier, Stockis, Commentz, Nuttall, Graham-Smith, Langer, Leblanc, Kister, Wolff, Taranuchin, Bening zu nennen, welche zum Teil noch mehrfach Erwähnung finden werden.

Bei der Feinheit und der Spezifität der biologischen Blutdifferenzierungsmethode lag es nahe, diese Methode auch für die Fleischbeschau nutzbar zu machen. Durch umfangreiche Untersuchungen stellte Uhlenhuth fest, daß auch bei den verschiedensten jahrelang angetrocknet gewesenen Organen von Schweinen (Milz, Leber, Herz, Muskeln) die Reaktion noch positiv ausfiel, und daß somit die Herkunft dieser Organe noch genau ermittelt werden konnte. Ferner wurde von ihm gezeigt, daß das Serum eines mit Schweineblut vorbehandelten Kaninchens nur in einem Schweinefleischauszuge, eines mit Katzenfleisch vorbehandelten Kaninchens nur in einem Auszuge von Katzenfleisch usw. einen Niederschlag erzeugte. Es wurden weiterhin spezifische Sera für den Hammel- und Pferdefleischnachweis angegeben, indem gleichzeitig — wie bei der Blutdifferenzierung — auf die Verwandtschaftsreaktionen (s. u.) zwischen Pferde-

und Eselfleisch, sowie zwischen Hammel-, Ziegen- und Rindfleisch hingewiesen wurde. Es wurde ferner von Uhlenhuth die für die Fleischbeschau wichtige Tatsache festgestellt, daß der spezifische Nachweis auch noch in Räucherwaren gelingt. So konnte selbst an jahrealten geräucherten Pferde- und Schweineschinken die Herkunft des Fleisches mit Sicherheit ermittelt werden. Ebenso gelang es, durch die spezifische Reaktion die Herkunft von Pferde- und sonstigen Mettwürsten festzustellen, falls nicht die reaktionsfähigen Eiweißkörper, wie bei der Leberwurst, durch Kochen zerstört waren. Die Methode der Fleischuntersuchung, wie sie von Uhlenhuth & Jess auf Grund dieser Tatsachen vorgeschlagen und von Uhlenhuth, Weidanz & Wedemann ausgearbeitet worden ist, fand durch weitere Arbeiten von Piorkowski, Nötel, Miessner & Herbst, v. Riegler, Groening, Ruppin, W. A. Schmidt, Schütze, Weidanz, Borchmann, Fiehe u. a. Anerkennung und Bestätigung.

Die wissenschaftlichen Grundlagen und die Methodik für die Anwendung der biologischen Methode beim forensischen Blutnachweis und bei der Untersuchung verschiedener Fleischarten in der Fleischbeschau, sowie bei der Nahrungsmittelprüfung, sind so gesichert, daß in den meisten Kulturstaaten das biologische Verfahren auf behördliche Anordnung für die genannten Zwecke eingeführt worden ist. In Preußen schreibt ein Erlaß des Justizministers vom 8. September 1903 die Anwendung der Uhlenhuthschen Methode der Blutuntersuchung für die gerichtliche Praxis vor. Aehnliche Verfügungen bestehen in Bayern, Württemberg, Baden, Elsaß-Lothringen, Oesterreich, Rußland, Rumänien, Luxemburg, Aegypten usw. Im deutschen Fleischbeschaugesetz (§ 16 Abs. 3 der Anlage a zu den am 1. April 1908 in Kraft getretenen Ausführungsbestimmungen D zum Fleischbeschaugesetz) ist beim Vorliegen des Verdachtes verbotswidriger Einfuhr von zubereitetem Einhuferfleisch die Ausführung der biologischen Untersuchung vorgeschrieben. Dasselbe besagt die preußische Ministerialverfügung betr. Schlachtvieh- und Fleischbeschau vom 13. Oktober 1908. In dieser Verfügung wird auch auf die Anwendbarkeit des Verfahrens beim Verdacht von Wurstverfälschungen hingewiesen*).

Durch die bisherigen Ausführungen sollte gezeigt werden, daß die Präzipitinforschung — von den Bakterienpräzipitinen wird dabei abgesehen — sich im wesentlichen mit der praktischen Eiweißdifferenzierung beschäftigt hat. In den folgenden Zusammenstellungen soll die Anordnung des umfangreichen Materials ebenfalls mehr nach praktischen Gesichtspunkten erfolgen. Es wird gezeigt werden, auf welchen Gebieten, in welcher Weise und bis zu welchem Grade eine Differenzierung von Eiweiß mittels der Präzipitine möglich ist. Die biologischen Vorgänge bei der Präzipitation werden an den Stellen besprochen werden, wo die Ergebnisse dieser Forschungen für das Verständnis der praktischen Anwendung der Präzipitine notwendig sind. Bezüglich der theoretischen Einzelheiten muß, um Wiederholungen zu vermeiden, auf den bereits genannten Abschnitt dieses

*) Vgl. hierzu Uhlenhuth & Weidanz, Prakt. Anl. etc., S. 129—134. (Siehe daselbst auch die forensischen Gutachten betr. Blut- und Fleichnachweis.)

Handbuches über Bakterienpräzipitine von R. Kraus hingewiesen werden, in dem über alle diese Fragen eingehend berichtet wird.

Vorher ist gesagt worden, daß bereits in den ersten Arbeiten über Präzipitine von Uhlenhuth, Wassermann, Schütze etc. der praktische Wert der Präzipitine in der Spezifität der Reaktion erkannt wurde. Wir werden daher zunächst die Frage der Art- und Organspezifität behandeln.

Artspezifität. Verwandtschaftsreaktionen.

Unter „Verwandtschaftsreaktion" versteht man die Eigenschaft präzipitierender Sera, nicht allein in dem zur Vorbehandlung der serumspendenden Tiere verwendeten Eiweiß, sondern auch in den Eiweißlösungen verwandter Tierarten einen Niederschlag zu erzeugen.

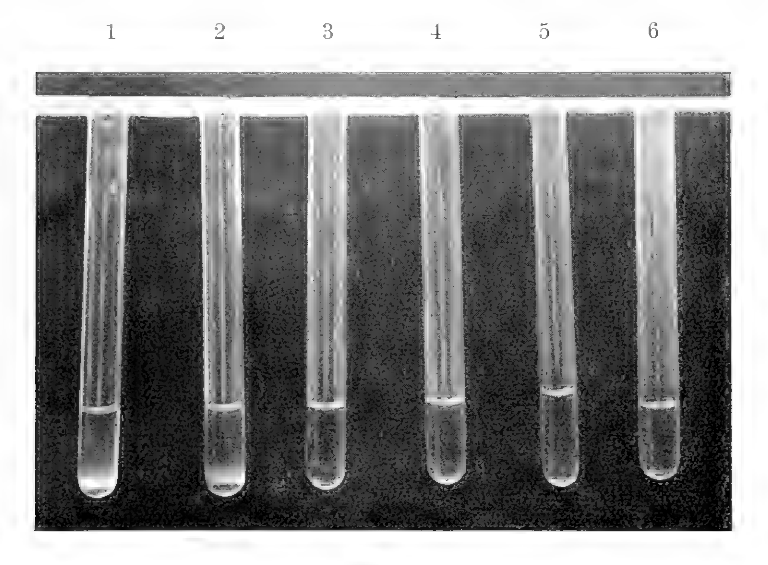


Fig. 1.

Das Prinzip der Artspezifität der Präzipitine ist hier durchbrochen, aber nur scheinbar; denn im allgemeinen ist nur das Eiweiß verwandter Tierarten imstande, gemeinschaftliche Präzipitine zu erzeugen, welche mit Eiweiß fremder Tierarten keinen Niederschlag geben.

Menschenblutantisera geben einen Niederschlag nicht allein mit Menschen-, sondern auch mit Affenblut. (Uhlenhuth, Wassermann, Stern, Nuttall.) Aehnliche Verwandtschaftsreaktionen bestehen zwischen Pferd, Esel, Tapir (Uhlenhuth, Dürck, Weidanz), Hund, Fuchs, Wolf, Schakal (Uhlenhuth), Hammel, Ziege, Rind (Uhlenhuth), Schwein und Wildschwein (Uhlenhuth) u. a. Man kann also, worauf Uhlenhuth zuerst auf Grund seiner systematischen Untersuchungen hingewiesen hat, die verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen den Vertretern der einzelnen Tierarten im Reagenzglas demonstrieren (siehe Fig. 1: Röhrchen 1 enthält eine Lösung von

Menschenblut, Röhrchen 2 von Gorillablut, Röhrchen 3, 4, 5, 6 von Pferde-, Rinder-, Schweine-, Taubenblut). Dabei scheinen biologische Differenzierungen nicht durchweg denjenigen nach zoologischen Merkmalen und Grundsätzen zu entsprechen. Wenigstens ist das Serumeiweiß im System nahestehender Tierarten, Ratte und Maus, mit der Präzipitation und Komplementbindung ohne Schwierigkeiten zu trennen (Uhlenhuth & Weidanz, Trommsdorff, Grätz, Steffenhagen & Schönburg).

In umfassender Weise ist die Präzipitinmethode zum Studium der verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Tieren von Nuttall herangezogen, welcher an 900 verschiedenen Blutsorten mit 30 verschiedenen Antiseris 16000 Reaktionen angestellt hat. Seine ausgedehnten Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Mensch und Affe sind von besonderem Interesse. Wir führen als Beispiel die folgende Versuchsreihe an:

Das Serum eines mit Menschenblut vorbehandelten Kaninchens verursachte, zu 34 verschiedenen Menschenblutarten hinzugefügt, in allen Fällen einen starken Niederschlag. Dasselbe Serum, zu 8 Blutsorten von menschenähnlichen Affen (Orang-Utang, Gorilla, Schimpanse) zugesetzt, gab in allen acht Fällen einen ebenso starken Niederschlag wie in Menschenblut. Etwas schwächer reagierte auf dieses Serum das Blut von Hundsaffen und Meerkatzen; von 36 verschiedenen Blutarten dieser Gruppe gaben nur 4 eine „volle" Reaktion, in allen anderen Fällen war ebenfalls eine deutliche, aber erst nach längerer Zeit auftretende Trübung zu verzeichnen. Soweit das Resultat bei den Affen der alten Welt. Noch schwächer wurde die Reaktion bei den Affen der neuen Welt. Hier gab dasselbe Serum mit 13 Affenblutsorten der Cebidengruppe keine „volle" Reaktion mehr, ein Niederschlag trat nicht mehr auf und es war nur noch nach längerer Zeit eine leichte Trübung zu verzeichnen. Dasselbe Resultat wurde bei 4 Hapaliden (Krallenaffen) erzielt. Das Blut zweier Lemuren (Halbaffen) reagierte überhaupt nicht mehr.

Uhlenhuth kam zu den gleichen Ergebnissen, nur stellte er fest, daß mit hochwertigen Seris auch noch eine Reaktion in Blutlösungen der Halbaffen zu erzielen war.

Diese Untersuchungen von Uhlenhuth, Wassermann, Stern und besonders von Nuttall bringen eine sehr sinnfällige Bestätigung der Deszendenzlehre von Lamarck, Darwin und Haeckel.

Zur Ermittelung verwandtschaftlicher Beziehungen ist die Präzipitinmethode nicht allein bei Säugetieren, sondern auch bei Fischen (Neresheimer, Dunbar, Kodama) und Amphibien (v. Dungern) angewendet worden. (Vgl. auch Galli-Valerio, Jochmann, Nuttall, Smith.)

Kodama konnte im Uhlenhuthschen Laboratorium zeigen, daß sich mit Hilfe der Präzipitinreaktion die Familienverwandtschaft zwischen Rotaugen, Brassen, Schleie, Karpfen einerseits, Forelle und Lachs andererseits, zum sichtbaren Ausdruck bringen läßt.

Von den Methoden, welche angegeben sind, um die durch die Verwandtschaftsreaktionen bedingten Einschränkungen der Artspezifität der Präzipitinreaktion zu beseitigen, muß zunächst diejenige der spezifischen Absorption oder Absättigung genannt werden. Sie ist von Weichardt, Ascoli u. a., nach bekannten Vorgängen in der Immunitätslehre für die Differenzierung einzelner Eiweißkörper angewendet und empfohlen. Weichardt glaubt, vermöge dieser Methode, nicht allein Menschen- und Affenblut, sondern auch das Blut artgleicher Individuen, also z. B. zweier Menschen unterscheiden zu können.

Um die Technik der spezifischen Absättigung zu veranschaulichen, geben wir die beiden Protokolle von WEICHARDT im folgenden im Wortlaut wieder:

Es wurden je einem Kaninchen viermal je 5,0 ccm mit etwas Phenol versetzten menschlichen Serums intravenös injiziert, und zwar von ein und demselben weiblichen Individuum (I). Am 26. Tage wurden dem Kaninchen etwa 40 ccm Blut aus der linken Carotis entnommen. Das von diesem Blut erhaltene Diagnosenserum erwies sich als so hochwertig, daß 0,3 ccm desselben zu 0,1 ccm mit 10,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnten menschlichen Serums zugefügt, sofort deutliche Präzipitintrübung ergaben. Dieses menschliche Serum enthielt 0,07 Gesamteiweiß (KJELDAHL) in 1,0 ccm. Dem Diagnosenserum wurde zunächst der 10. Teil Affenserum I zugemischt und die Flüssigkeit von dem nach 15 Stunden im Eisschrank entstandenen Niederschlage mittels eines kleinen nicht zu dichten Tonfilters getrennt. Nochmals wurde $^1/_{10}$ Affenserum hinzugefügt und das Serum von dem Niederschlage wiederum getrennt und filtriert; 0,5 ccm des so gewonnenen Diagnosenserums, versetzt mit 0,1 ccm Menschenserum I in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung (Eiweißgehalt in 1 ccm 0,07), ergab nach 15 Minuten bei Zimmertemperatur deutliche Trübung, nach 5 Stunden flockige Präzipitation. Dann wurde die gleiche Menge des Diagnosenserums mit dem Serum eines männlichen menschlichen Individuums (II) (Eiweißgehalt 0,06) versetzt. Die Reaktion verlief nahezu wie vorher; nach $^1/_4$ Stunde deutliche Trübung, nach 5 Stunden fast genau dieselbe Menge flockigen Präzipitinniederschlages.

Die Reaktion von 0,5 ccm des Diagnosenserums, zu 0,1 ccm mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Affenserums I zugesetzt, verlief dagegen ganz anders; hier entstand keine Trübung, nach 9 Stunden erst eine Spur eines feinen Niederschlages.

Die Reaktion von 0,5 ccm des Diagnosenserums, zu 0,1 ccm mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Affenserums II zugesetzt, verlief der vorigen ähnlich.

Der Artunterschied zwischen Affen- und Menschenblut war somit deutlich und für jedermann in die Augen fallend.

Um 2 Blutsorten zweier menschlichen Individuen zu unterscheiden, wurden dem Diagnosenserum von dem Kaninchen, welches nach der Blutentnahme aus der linken Carotis mit Blutserum des weiblichen Individuums I noch fortbehandelt worden war, $^1/_{10}$ Menschenblutserum II zugesetzt und die Flüssigkeit von dem in 15 Stunden entstandenen Präzipitat abfiltriert. Nochmaliges Versetzen mit $^1/_{10}$ Menschenblutserum II, Absitzenlassen und Filtrieren. 0,3 ccm dieses klaren Diagnosenserums wurden zugefügt zu 0,1 ccm mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung vermischten Menschenserums I (Eiweißgehalt nach KJELDAHL 0,06) und dieselbe Menge (0,3 ccm) Diagnosenserums zu 0,1 ccm gleichfalls mit Kochsalzlösung verdünnten Menschenserums II (Eiweißgehalt 0,06). Reaktion mit Menschenserum I sofort Trübung, die nach $^1/_2$ Stunde in Präzipitation überging; mit Menschenserum II, welches anfangs vollständig klar blieb, nach 9 Stunden leichte Trübung. Also war zwischen den Seris der beiden menschlichen Individuen ein deutlich erkennbarer Unterschied.

Auch zur individuellen Differenzierung von angetrocknetem Leichenblut hat WEICHARDT seine Methode benutzt. Dabei ist die möglichst gleiche Aufbewahrung resp. Behandlung erforderlich. Es eignet sich am besten sofortige Antrocknung des Leichenblutes nicht über 30° C im hohen Vakuum. Die Antrocknung muß binnen 1—2 Stunden perfekt sein, damit nicht durch Bakterienwucherungen das Trockenblut verändert wird. Das Blut ist im Exsikkator aufzubewahren.

So einfach das biologische Prinzip der Absättigung ist, so umständlich und schwierig ist die Herstellung derartiger „Diagnosensera“ und die praktische Anwendung der Methode auch in der Hand des Geübten (UHLENHUTH, EHRENROOTH). Einfacher, allerdings nicht unter allen Umständen anwendbar, ist die von UHLENHUTH angegebene Methode der kreuzweisen Immunisierung. Den Anlaß zu den einschlägigen Untersuchungen gab die Erledigung eines forensischen Gutachtens.

Uhlenhuth wurde ein blutbefleckter Spazierstock mit dem Ersuchen übersandt, die Herkunft dieser Blutflecken festzustellen.

Der Mann, bei dem der Stock gelegentlich einer Haussuchung gefunden wurde, stand im Verdacht, ein Reh oder ein kleineres Stück Wild, Hase, Fuchs oder dergl., erlegt und auf dem Stocke fortgetragen zu haben. Der Mann behauptete aber, die Blutflecken rührten von Gänseblut her; seine Mutter habe Gänse geschlachtet und aufgehängt, der Stock habe unter diesen Gänsen gestanden und das Blut sei an dem Stocke heruntergelaufen.

Es konnte zunächst festgestellt werden, daß das Serum eines mit Gänseblut vorbehandelten Kaninchens in der Lösung des vom Stocke abgekratzten bluthaltigen Materials einen Niederschlag nicht hervorrief, daß also Gänseblut ausgeschlossen war. Ebenso konnte Uhlenhuth bei Anwendung eines Rehblutantiserums Rehblut mit Sicherheit ausschließen. Um nun weiterhin zu entscheiden, ob Hasenblut vorlag, versuchte er, ein Hasenantiserum herzustellen. Zu diesem Zwecke behandelte er Kaninchen mit Hasenblut vor, obwohl sich wegen der nahen Verwandtschaft des Hasen mit dem Kaninchen dagegen theoretische Bedenken geltend machten. Um auf jeden Fall ein auf Hasenblut wirksames Antiserum zu erhalten, wurden außer drei Kaninchen gleichzeitig drei Hühner mit Hasenblut vorbehandelt. Da frisches Hasenblut damals während der Schonzeit nicht zu bekommen war, bediente sich Uhlenhuth angetrockneten, 4 Jahre alten Hasenblutes, welches er in 0,85-prozentiger Kochsalzlösung auflöste.

Alle drei Kaninchen lieferten zu Uhlenhuths Ueberraschung brauchbare, Hasenblut präzipitierende Sera. Auch die drei Hühner lieferten nach 4—5 intramuskulären Einspritzungen von Hasenblut wirksame Sera. Die von den Kaninchen, wie von den Hühnern gewonnenen Sera reagierten beide auf Hasenblut, zeigten aber folgende Unterschiede: Das Serum der mit Hasenblut vorbehandelten Kaninchen zu den verschiedensten Blutlösungen zunesetzt, gab nur im Hasenblut eine Reaktion; die Blutlösungen von zahmen und wilden Kaninchen blieben vollkommen klar. Mit dem vom Huhn gewonnenen Hasenantiserum war dagegen eine sichere Unterscheidung von Hasen- und Kaninchenblut nicht möglich, denn es erzeugte einen Niederschlag sowohl in Hasen- wie in Kaninchenblut.

Mit Hilfe des von Kaninchen gewonnenen Hasen-Antiserums konnte der sichere Beweis geführt werden, daß das an dem Spazierstock des Wilddiebes befindliche Blut Hasenblut war.

Die von Uhlenhuth gefundene Tatsache, daß der Tierkörper auch auf die Einspritzung einer verwandten Blutart mit der Bildung von Präzipitinen zu reagieren vermag, war neu und stand mit einzelnen bis dahin in der Literatur niedergelegten Beobachtungen (z. B. Nolf, Biondi, Schur) in Widerspruch.

Die in derselben Richtung von Uhlenhuth angestellten Versuche an Hühnern und Tauben bewiesen dann weiterhin, daß Hühner gegen Taubenblut und Tauben gegen Hühnerblut Präzipitine zu liefern imstande sind, so daß man mit diesen präzipitierenden Seris in der Lage ist, Tauben- und Hühnerblut zu unterscheiden, während das mit den vom Kaninchen gewonnenen Antiseris nicht gelingt.

Von hohem Interesse war es nun, diese Experimente auf die Unterscheidung von Menschen- und Affenblut auszudehnen.

Analog den früheren Versuchen hätte Uhlenhuth nun Menschen mit Affenblut und Affen mit Menschenblut einspritzen müssen. Da sich die erste Versuchsanordnung von selbst verbot, so behandelte er Affen mit Menschenblut vor. Es wurden mehrere Affen der alten Welt (Cercopithecus fuliginosus und Macacus rhesus) in geeigneten Zwischenräumen (alle 6 Tage) mit 5—10 ccm menschlichen Serums eingespritzt. Diese Tiere lieferten dann Sera, welche in Menschenblutlösungen eine deutliche Trübung erzeugten. Affenblut zeigte dagegen nicht die geringste Reaktion, und so war es ein leichtes, mit diesem von Affen gewonnenen Serum Menschen- und Affenblut zu unterscheiden, während das mit einem von Kaninchen gewonnenen Menschen-Antiserum nicht gelingt. Es muß allerdings hervorgehoben werden, daß diese Antisera nicht sehr hochwertig

waren. Dagegen gelang es nicht, durch Vorbehandlung von Pferden auch mit großen Mengen von Eselserum spezifische Präzipitine gegen Eseleiweiß zu erzeugen, ebenso wenig durch Vorbehandlung von Hammeln mit Ziegenserum solche gegen Ziegeneiweiß, wahrscheinlich wegen der zu nahen Verwandtschaft des Bluteiweißes dieser Tiere.

Für eine solche spricht auch die bei diesen Tieren beobachtete Kreuzung. Wo eine solche vorkommt, ist auch eine Differenzierung durch die kreuzweise Immunisierung ausgeschlossen. Das Ausbleiben der Präzipitinbildung ist das feinste Reagens für den Nachweis naher Blutverwandtschaft unter den Tieren.

Bruck hat die Differenzierung von Menschenrassen auf biologischem Wege studiert. Mit schwach präzipitierenden Seris unter Anwendung der Komplementbindungsmethode gelang es ihm mit Hilfe eines gegen Vertreter der weißen Rasse gerichteten Antiserums, diese von den Angehörigen der mongolischen und malayischen Rasse zu unterscheiden und gleichzeitig aus den erzielten Titergrößen auf die Verwandtschaft der einzelnen Rassen untereinander zu schließen.

Linossier & Lemoine gelang es bei Nachprüfung dieser Versuche nicht, mit Hilfe der Präzipitinreaktion das Blut verschiedener Rassen derselben Tierart oder verschiedener menschlicher Individuen zu unterscheiden; sie sind jedoch der Ansicht, daß daraus noch nicht auf eine absolute Identität der Serumeiweißkörper geschlossen werden darf. Auch neuere von Marshall & Teague sowie von Fitzgerald ausgeführte Untersuchungen konnten die Angaben von Bruck nicht bestätigen; weder mit Hilfe der Präzipitinreaktion noch mittels der Komplementbindung konnten sie das Blut verschiedener Menschenrassen differenzieren.

Eine Rassendifferenzierung nach der Methode von Bruck dürfte um so weniger gelingen, als es ja nicht einmal möglich ist, auf diese Weise mit Sicherheit Menschen- und Affenblut zu unterscheiden.

Schütze fand, daß ein Kaninchenserum vom Kaninchen, welches mit Kaninchenblut vorbehandelt war, in 2 von 32 untersuchten Kaninchenblutlösungen eine Präzipitinreaktion erzeugte, und glaubte eine Isopräzipitinbildung annehmen zu müssen. Solche Isopräzipitine sind späterhin von Uhlenhuth und anderen Autoren trotz der umfangreichsten Untersuchungen nicht wieder beobachtet worden. Zahlreiche zahme Kaninchen, welche mit dem Blut wilder Kaninchen vorbehandelt wurden, zeigten niemals Isopräzipitine in ihrem Serum (Uhlenhuth).

Auf die Verwandtschaftsreaktion hat man, wie wir noch sehen werden, in der Praxis Rücksicht zu nehmen. Mit den Angaben der Gerichte ist zwar meist schon das Blut einer verwandten Tierart ausgeschlossen, trotzdem empfiehlt es sich, in dem Gutachten darauf hinzuweisen. So würde man beispielsweise, wenn die verdächtige Blutlösung bei Zusatz eines Menschenantiserums einen deutlichen Niederschlag geben würde, sagen: „es besteht das untersuchte Blut aus Menschenblut, falls Affenblut auszuschließen ist.“ Sollte aber die Unterscheidung von Menschen- und Affenblut verlangt werden, so müßte man das Serum eines mit Menschenblut vorbehandelten Affen heranziehen. Aehnliches gilt bei der Unterscheidung von Hasen- und Kaninchenblut, Hühner- und Taubenblut etc.

Auf die Geschlechtsdifferenzierung kommen wir noch zurück.

Organspezifität und Differenzierung chemisch differenter Eiweißkörper.

Unter bestimmten Voraussetzungen können nicht allein die Eiweißstoffe verschiedener Tierarten, sondern auch die Eiweißkörper der

Organe desselben Individuums differenziert werden. Gerade die Frage der Organspezifität ist Gegenstand umfangreicher Untersuchungen gewesen, deren Ergebnis für die praktische Anwendung der Präzipitine wichtig ist. Daß eine Differenzierung der Eiweißkörper desselben Individuums überhaupt möglich ist, war bereits durch die vorher beschriebenen Untersuchungsergebnisse Uhlenhuths bewiesen, daß zwischen den Eiweißkörpern des Hühnereies und des Hühnerblutes Unterschiede bestehen. Andererseits geben mit Menschenblut hergestellte Antisera bekanntlich einen Niederschlag nicht allein mit Menschenblut, sondern auch mit menschlichem Eiter, menschlichem Sperma und anderen menschlichen Eiweißstoffen, umgekehrt die mit diesen hergestellten Antisera einen Niederschlag im menschlichen Blut usw. Eine konstante Organspezifität gibt es demnach nicht.

Bei der Darstellung der einschlägigen Verhältnisse beginnen wir mit den weiterhin von Uhlenhuth angestellten, die Differenzierung der verschiedenen im Hühnerei enthaltenen Eiweißkörper betreffenden Untersuchungen.

Eiweißkörper der Vogeleier. Das Eiklar besteht aus Albuminen und Globulinen, während das Eidotter vornehmlich Vitellin, ein eisenhaltiges Nuklein und Lecithin enthält.

In Intervallen von mehreren Tagen wurden Kaninchen jedesmal 20,0 ccm einer verdünnten Dotterlösung in die Bauchhöhle eingespritzt. Nach mehreren Injektionen erhielt Uhlenhuth ein hochwertiges Dotterantiserum. Um das Dotter ohne Beimengung von Eiweiß zur Vorbehandlung der Tiere zu benutzen, ließ er das Eigelb nach Abgießen des Eiklars in einem mit flüssiger Gelatine gefüllten Wasserglase in der Gelatine erstarren und konnte nach dem Entfernen der obersten Gelatineschicht das Dotter mit einer Pipette isoliert gewinnen. Mit einem solchen Dotterantiserum war es ein leichtes, die Eiweißstoffe des Dotters und des Eiklars eines und desselben Eies voneinander zu unterscheiden; denn bei gleichem Zusatz eines solchen Serums zu gleichmäßig stark verdünnten Dotter- und Eiklarlösungen trat im Dotter, selbst bei Verdünnungen von 1:4000, sofort eine deutliche Trübung auf, während die Eiklarlösung auch bei Konzentration von 1:50 vollständig klar blieb. Selbst bei sehr starken Konzentrationen von 1:10 und einem Serumzusatz von 1:5 wurde erst bei stundenlangem Stehen der Röhrchen in den Eiklarlösungen eine ganz leichte Trübung beobachtet, so daß sie bei der Differenzierung von Dotter und Eiklar völlig außer acht gelassen werden konnte.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß in demselben Ei die chemisch differenten Eiweißstoffe auch biologisch voneinander zu unterscheiden sind*). Es muß jedoch betont werden, daß das Hühnerdotterantiserum eine Trübung auch in einer Hühnerblutlösung hervorruft, jedoch ist dieselbe, wie man bei genauem quantitativen Arbeiten leicht feststellen kann, erheblich schwächer als im Dottereiweiß. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Kluck & Inada.

Das Dotterantiserum ist zur praktischen Anwendung für die Nahrungsmittelchemie von Uhlenhuth und Ottolenghi, unabhängig voneinander, in Vorschlag gebracht worden; es eignet sich auch für die Praxis in hohem Maße, da Bluteiweiß meistens ausgeschlossen werden kann, und es nur darauf ankommt, Dottereiweiß als solches nachzu-

---

*) Mit Hilfe der sehr feinen Anaphylaxie-Reaktion ist es nicht möglich, Eiklar und Dottereiweiß sicher zu differenzieren, wohl aber Dotter und Eiklar von Hämoglobin desselben Tieres, s. Uhlenhuth & Haendel, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, Heft 6, 1910.

weisen, und die Frage weniger interessiert, ob dieses vom Huhn, der Ente oder von der Gans herstammt (s. auch SCHÜTZE).

Versuche, die Eiweißkörper des Eiklars noch weiter zu differenzieren, sind von UMBER gemacht worden.

UMBER trennte das Albumin und Globulin des Hühnereiweißes durch fraktionierte Fällung mit Ammonsulfat und verwendete beide Eiweißkörper getrennt zur subkutanen Vorbehandlung der Kaninchen. Beide Arten von Antisera verursachten in verdünnten Eierklarlösungen Fällungen, in mehr oder minder intensiver Weise auch in Eierglobulinlösungen. Lösungen des kristallinischen Eieralbumins wurden weder durch Globulinantiserum noch durch Albuminantiserum gefällt. Nur einmal fällte das Serum eines mit Globulin vorbehandelten Kaninchens die Eieralbuminlösung. Es war also nicht möglich, die chemisch rein dargestellten Eiweißkörper des Hühnerserums voneinander zu unterscheiden. UMBER schließt aus seinen Versuchen, daß die verschiedenen Eiweißkörper sicherlich nicht als solche eine Bildung von spezifischen Präzipitinen im Serum hervorrufen, daß vielmehr den Eiweißkörpern der verschiedenen Tierarten nur eine für die jeweilige Art spezifische Substanz anzuhaften scheint.

Sonderstellung des Linseneiweiß. Ektodermale Gebilde. Ein anderes Untersuchungsobjekt für die Frage der Organspezifität schien in den Eiweißkörpern tierischer Augen gegeben zu sein. Auch hier liegen, ähnlich wie im Ei, im Raume eng zusammen die chemisch sehr differenten Eiweißkörper des Glaskörpers und der Kristallinse. Letztere bestehen zum größten Teil aus Globulinen und Vitellin, während erstere einen dem Mucin nahestehenden Eiweißkörper enthalten.

UHLENHUTH konnte feststellen, daß die Kristallinse der einzige bis jetzt bekannte tierische Eiweißkörper ist, welcher mit einem Blutantiserum keine Reaktion gibt. Selbst die hochwertigsten Menschen-, Rinder-, Schweine- und Hammelblutantisera geben zu einer mit physiologischer NaCl-Lösung hergestellten Linsenauflösung der zugehörigen Tiere nicht die geringste Trübung, während andererseits in Glaskörperlösungen und Kammerwasser sehr deutliche Reaktionen auftreten. Um diese Frage noch weiter zu studieren, erzeugte UHLENHUTH durch wiederholte intravenöse Einspritzungen von Rinderlinsenlösungen ein spezifisches Antiserum. Um ganz sicher die Linsensubstanz zu isolieren, entfernte er die äußerste weiche Kapselschicht, so daß er das innere Linsengewebe, den Linsenkern, vor sich hatte. Diesen zerkleinerte er mit sterilen Pinzetten, indem er ihn zerquetschte, und übergoß dieses zerquetschte Gewebe in sterilen ERLENMEYERschen Kolben mit steriler physiologischer NaCl-Lösung. Nach mehrstündigem Stehen unter häufigem Umschütteln war eine genügend starke Lösung der Eiweißstoffe eingetreten, so daß sie nunmehr zur Einspritzung der Kaninchen verwendet werden konnte. UHLENHUTH stieß dabei auf erhebliche Schwierigkeiten, indem es ihm nicht gelingen wollte, hochwertige Sera zu erzielen. Erst nach längeren vergeblichen Versuchen bekam er hochwertige Antisera. Diese Linsenantisera hatten folgende Eigenschaften: Setzte man zu 2,0 ccm stark verdünnter Lösungen von Rinderlinsensubstanz, die beim Schütteln ziemlich starke Schaumbildung, sowie beim Kochen und Zusatz von Salpetersäure eine leichte Trübung zeigten, 0,1 ccm von dem Linsenantiserum, so trat momentan eine starke wolkige Bodentrübung auf. In einer ziemlich konzentrierten Lösung von Glaskörperflüssigkeit war selbst nach einstündiger Beobachtung eine Trübung nicht zu konstatieren. Zu Blut- oder Serumlösungen vom Rind hinzugesetzt, zeigte sich nicht die geringste Reaktion, selbst bei einem Serumzusatz von 1 : 10. Ebenso wenig erzielte UHLENHUTH eine Reaktion in Sperma-, Fleisch- und Organlösungen vom Rind oder anderen Sekreten des Rindes, z. B. in Lösungen von Hornhautgewebe, auch nicht in Kuhmilch, die ebenso wie die Linse ein epitheliales Substrat darstellt, und in Eiweißlösungen anderer Tiere. Dotterlösungen, die ebenfalls Vitellin enthalten, reagierten in keiner Weise.

Die Eiweißstoffe der Linse können also nicht nur von denen des Glaskörpers und Kammerwassers, sondern auch von denen des Blutes und der anderen Organe, also Eiweißstoffen eines und desselben Tieres, unterschieden werden. Die Linsenantisera vermögen andererseits aber in Linsenlösungen anderer Tiere eine Reaktion auszulösen.

Uhlenhuth stellte sich gleichstarke Lösungen der verschiedensten Säugetierlinsen her, vom Mensch, Pferd, Hammel, Schwein, Reh, Meerschweinchen, Maus, Ratte, Igel. In allen diesen Lösungen von frischen, wie auch von angetrockneten Linsen trat bei Zusatz von 0,1 ccm Rinderlinsenantiserum eine fast momentane Reaktion auf, die von der in der Rinderlinsenlösung auftretenden quantitativ und qualitativ nicht zu unterscheiden war. Auch zu Lösungen von Kaninchenlinsen hinzugesetzt, trat mit dem Antiserum eine ebenso starke Reaktion auf, wie in den übrigen Eiweißlösungen. Das Antiserum konnte selbst in Lösungen von Linseneiweiß desselben, das Antiserum liefernden Kaninchens eine momentane starke Fällung hervorrufen. Von Kaninchen durch Einspritzungen von Kaninchenlinseneiweiß präzipitierende Sera zu gewinnen, ist trotz vielfacher Versuche (Uhlenhuth, Weidanz, Trommsdorff) nicht gelungen. Uhlenhuth prüfte weiterhin verschiedene Vogellinsen vom Huhn, Ente, Taube, Eule, Sperling; auch in ihnen war eine Reaktion zu verzeichnen. Auch die Linsen der Frösche, sowie der Kreuzottern gaben eine deutliche, allerdings schwächere Trübung bei Zusatz des Linsenantiserums. Anders verhielten sich die Linsen der Fische. Schon äußerlich zeigen sie gewisse Besonderheiten; denn während die Linsen der Säugetiere, Vögel, Amphibien und Reptilien verhältnismäßig weiche Gebilde darstellen, sind die der Fische sehr hart und lösen sich nur sehr langsam in 0,85-prozentiger Kochsalzlösung. Nach längerer Zeit erhielt Uhlenhuth jedoch auch aus ihnen eiweißhaltige Flüssigkeiten, die genügend Eiweiß enthielten. Die Linsen stammten von folgenden Fischen: Hecht, Barsch, Kaulbarsch, Flunder, Hering, Aal, Plötz, Steinbutt, Hornfisch. Setzte Uhlenhuth nun zu solchen Lösungen, die, wie die Kochprobe und der Salpetersäurezusatz ergaben, ungefähr dieselbe Eiweißkonzentration hatten, wie die der Säugetiere, Vögel und Frösche, Linsenantiserum hinzu, so blieben diese Lösungen zunächst vollkommen klar. Erst bei stärkerem Serumzusatz und stundenlangem Stehen waren kaum merkliche Bodentrübungen wahrzunehmen.

Auf Grund dieser Untersuchungen muß man annehmen, daß die Linsen der Säugetiere, Vögel und Amphibien zum Teil gleichartige Eiweißsubstanzen enthalten, die sich in denen der Fische aber nur in minimalen Spuren nachweisen lassen.

Die biologische Differenzierung des Linseneiweißes mittels der Präzipitation ist von Römer, Krusius, Königstein u. a. fortgeführt worden. Die Untersuchungen sprechen für eine Organspezifität der Linse*).

Aehnliche Verhältnisse glaubt Krusius bei ektodermalen Horngebilden — Pferdehufen, Kuhhörnern, Kuhhufen, Menschenhaaren — gefunden zu haben.

Um die antigenen Eigenschaften derselben kennen zu lernen, benutzte er eine Auflösung in Antiformin und fand auch hier art- und organ-spezifische Eigenschaften mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion. Krusius glaubt, daß sowohl Linse als auch die Horngebilde in der embryonalen Anlage nur artspezifisch waren und erst im Wachstum denaturiert wurden. Auch Clough erzielte mit Epidermis und Haaren, die in Antiformin aufgelöst waren, bei Anwendung der Anaphylaxie-Reaktion zum Teil positive Resultate (siehe das einschlägige Kapitel dieses Handbuches).

*) Auch mit Hilfe der Anaphylaxie-Reaktion konnte die Organspezifität der Linse bestätigt werden (Uhlenhuth & Andrejew, Uhlenhuth & Haendel, Krusius, Kraus, Doerr und Sohma). Kapsenberg will auch eine allerdings minimale Artspezifität mit der Anaphylaxie-Reaktion nachgewiesen haben. (Siehe das einschlägige Kapitel dieses Handbuches.)

CIUFFO behandelte Kaninchen mit in alkalischer Lösung zerriebenen Menschenhaaren. Das so gewonnene Serum gab einen Niederschlag mit dem Extrakt aus Menschenhaaren; Normalserum gab keine Reaktion. Diese Befunde bedürfen der Nachprüfung.

Bluteiweiß. Für die Beurteilung der Anwendung der Präzipitinmethode in der forensischen Praxis sind die das Bluteiweiß betreffenden Untersuchungen offenbar die wichtigsten.

Ein mit Menschenblut vorbehandeltes Kaninchen liefert ein Serum, das auch in anderen eiweißhaltigen Organsäften des Menschen eine Präzipitinreaktion hervorruft.

So ist zuerst von UHLENHUTH, dann von BIONDI, STRUBE und SCHÜTZE darauf hingewiesen, daß das Menschenantiserum auch in menschlichem Sperma, wenn auch eine schwächere Reaktion wie in Blut, so doch eine deutliche Trübung hervorruft. Auch Auszüge von Knochen geben mit Immunseris, die mit dem homologen Serum hergestellt sind, spezifische Niederschläge (BEUMER, SCHÜTZE, STEFFENHAGEN und CLOUGH). Ebenso fällt die Reaktion in eitrigem Sputum positiv aus (UHLENHUTH). In verschiedenen auf Leinewand angetrockneten Auswürfen von Influenzakranken und Pneumonikern wurde eine deutliche Reaktion erzielt, desgleichen in eitrigem Urin und Sekreten, die von Blasenkatarrhen herrührten und in angetrockneten Trippersekreten (UHLENHUTH). MERTENS hat die Reaktion auch in eiweißhaltigem Urin erhalten, ebenso ist es bekannt, daß sie in Hydrocelen- und Ascitesflüssigkeit positiv ausfällt. In normalem Urin, Schweiß, sowie Tränenflüssigkeit haben UHLENHUTH & WEIDANZ eine positive Reaktion nicht beobachtet.

Diese Tatsachen sind in der forensischen Praxis zu beachten, besonders wenn es nicht gelingt, auf chemischem Wege den Nachweis von Blut zu erbringen. Man wird in solchen Fällen nur aussagen können, daß es sich um menschliches Eiweiß handelt, eventuell wird man bei spermaverdächtigen Flecken durch Anwendung der mikroskopischen Untersuchung und Anstellung der FLORENCEschen Reaktion das Vorhandensein von Sperma nachweisen können.

Mit Rücksicht auf die forensische biologische Blutdifferenzierung und die Art der Vorbehandlung der Kaninchen lag es nahe, zu prüfen, ob Serumeiweiß und Erythrocyteneiweiß durch die Präzipitinreaktion zu trennen seien. Es liegen über diesen Gegenstand Arbeiten vor unter anderem von KLEIN, BORDET, NOLF, v. DUNGERN, BATELLI, CENTANNI, FORD & HALSEY, LEVENE, NAGELSCHMIDT, STEWART, HORIUTSI, die sich über die Immunisierungsversuche mit Erythrocyten und die Spezifität der so erzeugten Präzipitine nicht einheitlich äußern.

KLEIN fand bei seinen umfangreichen diesbezüglichen Versuchen, daß die nach Einspritzungen von Erythrocytenextrakten verschiedener Tiergattungen gebildeten Präzipitine nur in den Erythrocytenextrakten derjenigen Tiergattung Niederschläge hervorriefen, welche zu ihrer Herstellung verwendet waren, also z. B. mit Menschenerythrocyten hergestellte Antisera nur in dem zugehörigen Erythrocytenextrakt usw. In den zugehörigen Blutseris traten dagegen keine Präzipitate auf. Ebenso waren die Serumpräzipitine im allgemeinen nur für Serum spezifisch.

Die Herstellung der Erythrocytenextrakte fand in der Weise statt, daß die mehrfach mit NaCl-Lösung gewaschenen Blutkörperchen in der 4-fachen Menge destillierten Wassers aufgelöst wurden. Diese lackfarbene Lösung wurde mit Kochsalzlösung im Verhältnis 1:9 verdünnt und zentrifugiert, bis die Lösung klar und frei von den Stromata geworden war. KLEIN glaubt, daß

die damit hergestellten Erythropräzipitine in anderen artgleichen Eiweißlösungen ebenso wenig einen Niederschlag geben wie im Serum, und daß sich bei Anwendung derartiger Antisera in der forensischen Praxis der chemische Nachweis des Blutes erübrigen werde. Auch Horiutsi äußert sich über die Anwendung der mit gewaschenen Blutkörperchen hergestellten Präzipitinsera zum Zweck der Vermeidung von Gruppenreaktionen günstig.

Leers hat die Angaben Kleins nachgeprüft und nach intravenöser oder intraperitonealer Vorbehandlung von 11 Kaninchen mit Erythrocytenextrakten im ganzen 8 Erythropräzipitinsera erhalten. Von diesen waren 3 sowohl wegen ihrer Hochwertigkeit aus auch wegen ihrer Art- und Organspezifität forensisch brauchbar, d. h. sie präzipitierten Menschenblutlösungen in Verdünnungen von $^1/_{15000}$, bzw. $^1/_{2500}$ und $^1/_{5000}$, Menschensperma und -sputum blieben ebenso wie artfremde Blutarten unbeeinflußt. Leers glaubt, daß für die Anwendung der Erythropräzipitine in der forensischen Praxis Voraussetzung ist, daß das zu untersuchende Blut nicht zu alt und der Farbstoff in destilliertem Wasser noch gut ausziehbar ist. In ähnlichem Sinne äußert sich Mirto. Nach seinen Versuchen sind die erythropräzipitierenden Sera art- und organspezifisch und reagieren nur auf die Eiweißkörper der Blutkörperchen, dagegen nicht auf die homologen Eiweißkörper des Serums, des Spermas, der Milch und des Speichels. Die Reaktion der erythropräzipitierenden Sera hört aber auf, sobald die Oxyhämoglobinbänder der zu untersuchenden Blutflecken zu verschwinden beginnen, während die der Serumpräzipitine so lange bestehen bleibt, als das Untersuchungsmaterial Spuren von Eiweiß enthält. Die Art- und Organspezifität ist daher nur eine relative und erheischt bei der Anwendung der Erythropräzipitinsera in der forensischen Praxis Vorsichtsmaßregeln, wenn verwertbare Resultate erlangt werden sollen.

Uhlenhuth & Weidanz äußern sich zu der Differenzierung von Blutkörperchen- und Serumeiweiß zustimmend, insofern als auch sie mit Serumantiseris, wenn das als Antigen für die Vorbehandlung der Kaninchen verwendete Serum frei von Hämoglobin war, in gewaschenem aufgelösten Blut keine deutliche Reaktion beobachten konnten*). Die Blutlösungen waren aber sehr eiweißarm und es gelang auch in zahlreichen Versuchen nicht, hochwertige präzipitierende Antisera gegen Erythrocyten herzustellen.

Uhlenhuth & Weidanz nehmen an, daß die Kaninchen auf die Einspritzung von Hämoglobineiweiß mit Antikörperbildung nur schwach reagieren. Auch Nolf konnte nach Einspritzung von Hühnerblutkörperchen, welche von dem anhaftenden Serum sorgfältig befreit waren, Präzipitine nicht erzeugen. Auch unsere weiteren Erfahrungen der letzten Jahre haben uns bestätigt, daß es schwer ist, mit Erythrocytenextrakten präzipitierende Sera zu erhalten.

Nächst der Differenzierung von Blutserum- und Erythrocyteneiweiß hat man versucht, die einzelnen Eiweißkörper des Serums zu isolieren, und deren antigene Eigenschaften geprüft.

Ide & Leblanc immunisierten isoliert mit Euglobulin, Pseudoglobulin und Hämoglobin des Rinderblutes und glauben, für die einzelnen Antigene spezifische Antikörper bekommen zu haben. Nolf konnte mit Albumin aus Pferdeserum überhaupt kein Präzipitin erzeugen. Michaelis & Oppenheimer verneinen auf Grund ihrer Versuche die Möglichkeit, spezifische Antisera herzustellen. Durch Vorbehandlung mit Vollserum erhielten sie ein Antiserum, welches mit Vollserum und Globulin, aber nicht mit Albumin reagierte. Ein mit Albumin hergestelltes Antiserum präzipitierte Albumin, in geringerem Grade auch Globulin und Pseudoglobulin. Das mit Globulin hergestellte Antiserum präzipitierte Albumin ebenfalls nicht.

*) Mittelst der Anaphylaxie-Reaktion ist nach Uhlenhuth & Haendel eine Differenzierung von Hämoglobin- und Serumeiweiß nicht möglich. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, Heft 6, 1910.

Auch zur Klärung dieser Frage ist die Absättigungsmethode herangezogen worden. Ascoli benutzte zur Immunisierung von Kaninchen außer Pferdevollserum die in demselben enthaltenen Eiweißkörper, Euglobulin, Pseudoglobulin und zwei Albumosen. Die auf diese Weise hergestellten Antisera erzeugten in allen genannten Antigenen Präzipitate. Die Ergebnisse änderten sich aber, wenn die Antisera mit den einzelnen Antigenen abgesättigt wurden. Wurde das Vollserum-Präzipitinserum nach maximaler Ausfällung mit Euglobulin-Pseudoglobulin bzw. einer der beiden Arten von Albuminlösungen abgesättigt, so löste der Zusatz einer neuen Menge derselben Lösung keine weitere Reaktion aus, während dagegen ein entsprechender Zusatz von jeder der 3 übrigen Eiweißlösungen oder von Vollserum einen neuen Niederschlag erzeugte. Das Serum eines Kaninchens, welch letzteres mit Euglobulin-, Pseudoglobulin- bzw. Albuminlösungen behandelt worden war, gab nach Ausfällung mit einer der heterologen Lösungen mit der homologen Lösung oder mit Vollserum einen weiteren Niederschlag, nach primärem Zusatz von homologer Lösung in passender Menge konnte dagegen überhaupt keine weitere Reaktion mehr ausgelöst werden. Michaelis versetzte ein Vollserum-Immunserum bis zu maximaler Reaktion mit Euglobulinlösung und erhielt nach der Absättigung einen Niederschlag nur mehr mit Pseudoglobulinlösung und Albuminlösung, aber nicht mit Euglobulin. Bertarelli konnte in ähnlicher Weise durch spezifische Absorption Albumine und Globuline des Serums differenzieren. Diesen positiven Untersuchungsergebnissen stehen die negativen von Obermeyer & Pick, Fuhrmann, Linossier & Lemoine, Umber, Landsteiner & Calvo, Oppenheimer u. a. gegenüber, welche die Möglichkeit der Differenzierung chemisch isolierbarer Eiweißkörper des Serums nicht bestätigen konnten.

Bauer & Engel konnten durch die Komplementbindungsmethode das Fibrinogen vom Serumglobulin und Albumin scharf differenzieren. Bei Anwendung der Präzipitation wurden aber Verwandtschaftsreaktionen sowohl mit den anderen Bluteiweißkörpern als auch mit artfremdem Fibrinogen beobachtet. Nach Uhlenhuth sind die genannten, voneinander abweichenden Untersuchungsergebnisse darauf zurückzuführen, daß die chemischen Methoden der Reindarstellung der Eiweißkörper bisher noch nicht als vollkommen einwandfrei anzusehen sind; denn es ist ohne weiteres klar, daß man nur dann völlig einwandfreie Resultate erzielen kann, wenn man sicher ist, daß die zur Vorbehandlung der Versuchstiere benutzten Eiweißkörper auch wirklich absolut reine Eiweißkörper darstellen.

Von Versuchen, tierische Organe zu differenzieren, erwähnen wir diejenigen von Forssner, Grund u. a., auf die hier nicht näher eingegangen werden kann; wir verweisen auf den betreffenden Abschnitt in dem Buch von Uhlenhuth & Weidanz (l. c.).

Eiweißkörper der Milch. Bezüglich der Differenzierung der Milcheiweißkörper ist bereits gesagt, daß Wassermann & Schütze auf die Möglichkeit hingewiesen hatten, vermittels des Bordetschen Laktoserums die verschiedenen Milchsorten zu differenzieren.

Andererseits wurde festgestellt, daß Laktosera auch in dem homologen Blut (Halban & Landsteiner), in geringem Grade auch mit Sperma (Schütze) ein Präzipitat gaben. Hamburger untersuchte die Beziehungen zwischen Serum und Milch des Rindes; er stellte fest, daß ein mit Kuhmilch gewonnenes Antiserum nicht allein die Kuhmilch, sondern auch das Blutserum des Rindes präzipitierte*). Nach den Angaben von Uhlenhuth & Schütze gaben mit Rinderblut hergestellte Antisera eine Fällung in der Kuhmilch. Das Präzipitat war aber nur äußerst schwach und mit der spezifischen Fällung nicht zu verwechseln, obwohl die Antisera sehr hochwertig waren. Ebenso fanden

*) Bezüglich der Differenzierung mit Hilfe der Anaphylaxie-Reaktion siehe Uhlenhuth & Haendel, l. c.

Halban & Landsteiner, daß Menschenantisera auch mit Frauenmilch eine Reaktion gaben. Meyer konnte dagegen mit seinen durch Injektion von Rinderserum hergestellten Antiseris ein Präzipitat in der Kuhmilch nicht erkennen. Hamburger trennte das Kasein und Albumin der frischen Kuhmilch durch Fällen mit stark verdünnter Essigsäure und injizierte mit jedem der Eiweißkörper Kaninchen. Das Albuminserum fällte die Albuminlösung und die Milch, jedoch nicht die Kaseinlösung, das Kaseinserum die Kaseinlösung und die Milch, jedoch nicht die Albuminlösung. Das Serum zweier Ochsen wurde durch beide Antisera nicht gefällt, ein drittes Mal bei Verwendung von Kälberserum verursachten beide Antisera in diesem eine Fällung. Auch nach den Untersuchungen von A. Klein reagierten Kuhmilch = Kaseinantisera nie mit Rinderserum. Da Hamburger vermutete, durch den chemischen Eingriff die antikörperbildenden Stoffe geschädigt und auf diese Weise den negativen Ausfall der Reaktion im Rinderserum verursacht zu haben, verfuhr er in folgender Weise: Er filtrierte nach den Angaben von Schlossmann Milch durch Tonfilter und trennte, da nur das Albumin die Filter passiert, dieses von dem Kasein. Die mit den beiden Eiweißkörpern hergestellten Antisera präzipitierten nur die zugehörigen Antigene, so daß die biologische Differenzierung der beiden Milcheiweißkörper erwiesen schien. Beide Antisera gaben aber auch mit Rinderblut eine Reaktion, was bei dem Kaseinantiserum deswegen auffällt, weil Kasein im Serum nicht vorhanden ist. Schlossmann & Moro prüften diese Ergebnisse hauptsächlich für die Frage der künstlichen oder natürlichen Säuglingsernährung nach. Aus ihren Versuchen ging hervor, daß Kuhmilchalbumin und Frauenmilchalbumin biologisch ganz verschiedene Körper und demnach die letzteren den ersteren für die Ernährung überlegen sind. In Bestätigung der Angaben Hamburgers wurde ferner Kasein einerseits und das gelöste Milcheiweiß, worunter nicht allein Albumin, sondern auch Spuren von Globulin zu verstehen sind, als arteigne Eiweißkörper erkannt und schließlich die Angaben Hamburgers, daß Kuhlaktoserum auch Rinderserum fällt, für die Gattung Mensch bestätigt. Da Frauenmilchantiserum außer der Frauenmilch auch Menschenserum präzipitierte, glaubten Schlossmann & Moro, daß das Albumin der Milch mit einem der Eiweißkörper des Blutes identisch sei; daß auch das Parakasein differenziert werden kann, ist von Müller gezeigt worden. Neuere Angaben über die Eiweißkörper der Milch stammen von Bauer, der auch das Colostrum in den Bereich der Untersuchungen zog und außer der Präzipitation auch die Komplementbindungsmethode anwandte. Seine mehrfachen diesbezüglichen Veröffentlichungen haben folgende Ergebnisse: Alle mit Menschen- und mit Kuhmilch hergestellten Antisera präzipitierten außer dem homologen Antigen auch die homologen Blutsera und ebenso die mit Serum hergestellten Antisera außer dem gleichartigen Serum auch die gleichartige Milch. Colostrum wurde mit Frauenmilchantiserum geprüft und gab eine positive Reaktion. Hiervon abweichende Resultate gab die Komplementbindungsmethode. Eine Komplementbindung trat ein zwischen Kuhmilchantiserum und Kuhmilch, mit Rinderserum dagegen nicht, zwischen Menschenantiserum und Menschenserum, mit Frauenmilch ebenfalls, aber in geringerem Grade, zwischen Frauenmilchantiserum und Frauenmilch sowie mit Frauencolostrum, mit Menschenserum nur in geringem Grade, zwischen einem schwach präzipitierenden Frauencolostrumantiserum und Frauencolostrum sowie Frauenmilch, mit Menschenserum aber überhaupt nicht. Bauer zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, dem er hauptsächlich den Ausfall der Komplementbindung zugrunde legt, daß das Eiweißprodukt der Milchdrüse sich durchaus von dem Eiweiß des Blutes, aus dem die Drüse in letzter Linie ihr Nährsubstrat bezieht, differenzieren läßt und daß Eiweiß des Blutes in der Drüse organeigen gemacht wird. In neueren Untersuchungen Bauers, welche nur mit der Komplementbindungsmethode angestellt sind, wird gezeigt, daß die Eiweißkörper der Molke sich vom Serum des gleichen oder verwandten Tieres nicht differenzieren lassen, sondern nur das Kasein Artcharakter hat. Bauereisen vertritt einen ähnlichen Standpunkt wie Bauer, indem er dem Kasein im Gegensatz zu den übrigen Eiweißkörpern der Milch eine biologische Sonderstellung zuweist. Bezüglich der anderen Eiweißkörper der Milch und des Serums läßt er dagegen nur einen graduellen Unterschied gelten.

Grätz konnte eine absolute Differenzierung zwischen Milch, Colostrum und Blutserum des Rindes in unzweifelhafter Weise weder durch die Präzipitation und Komplementbindung noch mit der Anaphylaxie feststellen. Nach Grätz sind die quantitativen biologischen Differenzen zwischen den einzelnen

Eiweißkörpern durch die quantitativen Verhältnisse der gemeinsamen Eiweißkörper bedingt. Die mit Colostrum gewonnenen Immunsera zeigten meistens, besonders mit den Präzipitaten, eine gleiche Qualität gegen Milch und Rinderserum wie gegen das zur Vorbehandlung verwendete Antigen, nur einzelne zeigten im Komplementbindungsversuch, wie die mit Kuhmilch gewonnenen Antisera, die Möglichkeit einer Differenzierung zwischen Colostrum und Rinderserum. Die größere biologische Verwandtschaft des Colostrums zum Rinderserum als diejenige der Milch zu dem letzteren wird auf den stärkeren Gehalt des Colostrums an den beiden Flüssigkeiten gemeinsamen Eiweißkörpern zurückgeführt.

Eine Präzipitinbildung nach Injektion der Abbauprodukte der peptischen Kaseinverdauung gelingt nicht mehr. Auch gegen Paranuklein konnten bei Kaninchen keine präzipitierenden, sondern vereinzelt nur komplementbindende Antikörper erzeugt werden (Gay, Robertson und Bailsford), ebensowenig gegen die Aminosäure, die Glutaminsäure und das Leucin, die wichtigsten Bestandteile des Kaseins.

Sekrete und Exkrete. Von Untersuchungen, welche Sekrete und Exkrete des tierischen Organismus betreffen, sind zunächst diejenigen zu nennen, welche die Absonderungen des Darms zu differenzieren versucht haben.

Brezina stellte sich Immunsera her unter Verwendung wässeriger Auszüge von Hunde- und Menschenkot als Antigen. Die Kotimmunsera reagierten spezifisch mit dem Antigen, zum Teil auch mit dem Kot verwandter Tiere, z. B. Hundekotimmunserum mit Wolfs- und Fuchskot, dagegen nur schwach mit Serum, ebenso wie die Reaktion von Serumimmunserum mit Kotextrakt nur schwach war. Die Art der aufgenommenen Nahrung hatte keinen Einfluß auf die Reaktion. Fürstenberg fand, daß seine mit Menschenkot hergestellten Antisera nur mit Menschenkot, dagegen nicht mit Kaninchen- oder Schafkot reagierten. Brezina & Ranzi fanden bei der Prüfung der wechselseitigen Beziehungen zwischen Kotextrakt-, Dünn-, Dickdarmzellen-, Dünndarmsekret- und Serumimmunseris und den zugehörigen Antigenen nur teilweise Unterschiede. Gleichzeitig stellte Wilenko Versuche mit Menschenkotextrakten aus verschiedenen Darmpartien an, um deren Verhalten in bezug auf präzipitogene Eigenschaften kennen zu lernen. Die Menschenkotsera reagierten am stärksten mit Extrakten aus normalen Faeces, mit dem Inhalt aus Dünn- und Dickdarm nur schwach, mit Menschenserum nur in Spuren. Menschenimmunserum reagierte mit Faeces nur in Spuren, mit Dünndarminhalt am stärksten, mit den tieferen Abschnitten fortschreitend schwächer. Mit dem Inhalt jedes einzelnen Darmabschnittes ließen sich spezifische Präzipitine herstellen. Die Präzipitinreaktion mit Faeces von Darmkranken verhielt sich gewöhnlich abweichend von der Reaktion mit normalen Faeces und wies keinen einheitlichen Typus auf. Sohma & Wilenko zogen auch das Meconium in das Bereich dieser Untersuchungen und kamen zu folgenden Ergebnissen: Meconiumantiserum gibt Niederschläge ohne quantitative Unterschiede mit Meconiumextrakt und Dünndarminhaltextrakt, eine schwächere oder spurenweise Reaktion besteht gegen Säuglingskot und Menschenserum. Menschenkot Erwachsener reagiert auf Meconiumantiserum nicht. Meconiumextrakt gibt Niederschläge nur mit Meconiumpräzipitin, nicht dagegen mit anderen Darmpräzipitinen. Stuhl, entnommen bei demselben Individuum in verschiedenen Zeitabschnitten nach der Geburt, ändert seine Reaktion in dem Sinne, daß der Inhalt, der in den ersten 2 Tagen nur mit Meconiumserum reagiert, nicht aber mit Säuglingskotserum, vom 3. Tage die Reaktion ändert. Die Reaktion mit Säuglingskotserum wird immer stärker, mit Meconiumserum immer schwächer.

In Fortsetzung ihrer Versuche stellten Brezina & Ranzi noch Immunsera von Galle her und verwendeten für die Fällungsversuche außer den vorher genannten Antigenen noch Magensaft und Pankreasextrakt. Alle Stoffe wirkten präzipitinogen, in ihrer fällenden Wirkung auf das Immunserum aber niemals vollkommen gleich, während Kotextraktserum mit allen Stoffen vom Pylorus abwärts gleichmäßig reagierte und Kotextrakt von den Immunseris dieser Anti-

gene gleichmäßig präzipitiert wurde. Antigene, welche oberhalb des Pylorus in den Verdauungskanal gelangten, wurden nicht nur bezüglich der Art-, sondern auch bezüglich der Zustandspezifität denaturiert. Kotextraktserum reagierte auch schwach mit den im Kote reichlich vorkommenden Bakterien, und umgekehrt. Zu diagnostischen Zwecken schien die biologische Kotanalyse aber nicht verwertbar zu sein.

Die Differenzierung von Harneiweiß ist wegen der sich daraus ergebenden Beziehungen zum Eiweiß der Niere und des Blutserums interessant.

Daß eiweißhaltiger Harn antigene Eigenschaften besitzt, ist durch die Untersuchungen von UHLENHUTH, LECLAINCHE & VALLÉE, MERTENS & ZÜLZER, SCHÜTZE erwiesen, welche nach Injektion von eiweißhaltigem Urin spezifische präzipitinhaltige Antisera erzeugten und zum Nachweis von Eiweiß benutzten. Ebenso rufen die Blutantisera Niederschläge in eiweißhaltigem Urin hervor.

SCHATTENFROH konnte dagegen nach Einspritzung von normalem tierischen Harn Präzipitine nicht erzeugen. Ebenso fielen die Versuche von MICHAELIS und FLEISCHMANN negativ aus. Nach ihren Untersuchungen gaben auch normale Sera mit Harn schwache Trübungen. Dagegen gelang es LANDSTEINER und v. EISLER sowie FRIEDENTHAL, nach Injektion großer Mengen, 300 bis 400 ccm, normalen menschlichen Harns Präzipitine zu erhalten, welche nur ganz minimale Präzipitation im menschlichen Serum, wohl aber in auf 60 ° C erhitztem Extrakt aus menschlichem blutfrei gewaschenem Nierengewebe deutliche Reaktion hervorriefen*).

PRIBRAM immunisierte Kaninchen mit normalem Harn, mit Sediment eines nicht bluthaltigen Harns von chronischer Nephritis und mit „lysogener Substanz“. Die letztere ist eine nach den Angaben SCHATTENFROHs durch Alkohol-Aether aus dem Harn fällbare, Hämolysinbildung hervorrufende Substanz. Präzipitine wurden nur nach Injektion mit normalem Harn und mit lysogener Substanz gebildet, nicht, oder nur in geringem Maße, nach Sedimentinjektion. Die Präzipitation war auffallenderweise mit Eiweißharn geringer als mit Normalharn. GRUND prüfte eine Anzahl eiweißhaltiger Urine gegen Sera, die nach Absättigung mit Nierenpreßsaft spezifisch auf Blutserum, bzw. nach Absättigung mit Blutserum spezifisch auf Nierenpreßsaft vom Menschen reagierten. Er stellte fest, daß die Reaktion mit dem Blutimmunserum auch nach Absättigung mit Nierenpreßsaft bestehen blieb. Mit dem Nierenimmunserum, das vor der Absättigung eine gute Reaktion gegeben hatte, war nach der Absättigung mit Blutserum eine Reaktion gegenüber Harneiweiß nicht mehr zu erzielen.

Untersuchungen darüber, woher das im menschlichen Harn vorkommende Eiweiß stamme, ob es unverändertes Blutserumeiweiß, ob es spezifisches Nierenorganeiweiß, oder endlich, ob es aus der Nahrung stammendes artfremdes Eiweiß, z. B. Hühner- oder Rindereiweiß sei, sind neuerdings von E. MORITZ angestellt. Als Antigen zur Immunisierung der Kaninchen wurde Menschenserum, Eiweiß aus Harn mit parenchymatöser Nephritis, Nierenorganeiweiß, Rinderserum, Eiereiweiß verwendet. Die Ergebnisse von Untersuchungen der auf diese Weise gewonnenen Antisera mit Eiweißharnen waren folgende: Das Eiweiß des Harns besteht zum größten Teil aus spezifischem Harneiweiß, welches sich von dem Serumeiweiß und dem Nierenorganeiweiß trennen läßt. Das Harneiweiß ist nachweislich ein spezifisches Ausscheidungsprodukt der gereizten Nierenzelle. Spezifisches Nierenorganeiweiß, Rindereiweiß und Hühnereiweiß wurden im Harn nicht gefunden, das letztere bei gesunden Personen auch dann nicht, wenn sie täglich bis 25 rohe Hühnereier genossen hatten. Mit spezifischem Serumpräzipitin gaben Harne mit chemischer Eiweißreaktion stets positive Reaktionen, aber schwächer als mit spezifischem Harnpräzipitin. Eiweißharne, welche mit spezifischem Serumpräzipitin abgesättigt sind, gaben mit Harnpräzipitin noch eine positive Reaktion. Mit spezifischem Harnpräzipitin konnte im Harn noch

---

*) Mit Hilfe der Anaphylaxie — bei Reinjektion mit Serum — lassen sich nach UHLENHUTH, HAENDEL und RHEIN die Urine der verschiedenen Tiere unterscheiden, nicht die Urine nahe verwandter Tiere (Mensch-Affe, Pferd-Esel). Zeitschr. f. Immunitätsf., 1913.

ein Eiweißgehalt nachgewiesen werden, der sich dem chemischen Nachweis entzieht.

HECKER immunisierte Kaninchen mit Blutserum aus menschlicher Nabelschnur und mit Rinderblut. Die auf diese Weise gewonnenen Antisera wurden mit den eiweißhaltigen Urinen von 6 Säuglingen, 14 größeren Kindern und 3 Erwachsenen versetzt. 17mal, darunter bei 5 Säuglingen, trat nur Reaktion mit Menschenantiserum auf, 6mal außerdem auch mit Rinderantiserum. Bei einem nur mit Kuhmilch gefütterten Kaninchen wurde durch intravenöse Einspritzung von Kaliumchromat künstlich eine Nephritis gesetzt. Der Kaninchenharn gab mit Rinderantiserum eine Fällung, er enthielt also aus der Nahrung stammendes Eiweiß zu einer Zeit, als das Eiweiß chemisch noch nicht festgestellt werden konnte.

Die ersten Versuche, ein spezifisches Antiserum gegen Sperma herzustellen, sind von STRUBE gemacht.

Daß Sperma antigene Eigenschaften besitzt, war bereits von FARNUM festgestellt, welcher Kaninchen mit Nebenhodenextrakten immunisierte und auf diese Weise Antisera gewann, mit denen Menschen- und Tiersperma differenziert werden konnte. Derartige Antisera geben aber auch Niederschläge im homologen Blut und in homologen Organsäften (UHLENHUTH, H. PFEIFFER). STRUBE wandte daher die Absorptionsmethode an. Er behandelte seine Kaninchen mit Extrakt von Hoden menschlicher Leichen und mit Sperma von Patienten mit lebensfähigen Spermatozoen. Die auf diese Weise gewonnenen Antisera wirkten auf klare Spermalösungen schwach präzipitierend, aber ebenso auch auf Blutlösungen. Dieselbe Wirkung riefen umgekehrt auch Hämatoaktivsera hervor. Versuche, aus einer Sperma-, bezw. Blutlösung erst mit Hämatoserum alles Fällbare herauszuholen und dann mit Spermaserum ein spezifisches Präzipitat zu erhalten, gelangen nicht. Erfolgreicher waren die Versuche von H. PFEIFFER. Als Injektionsmaterial verwendete PFEIFFER Spermatozoen des Rindes, die ausschließlich aus dem Kopfe des Nebenhodens durch Zerkleinern und leichtes Auspressen in physiologischer Kochsalzlösung in Emulsion gebracht wurden. Die Aufschwemmungen wurden zum Zweck der Entfernung von Erythrocyten und Gewebssäften in der Zentrifuge mit destilliertem Wasser und dann mit Kochsalzlösung gewaschen. Das Sediment wurde getrocknet, zu einem Pulver verrieben und vor der Injektion in Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die auf diese Weise gewonnenen Immunsera präzipitierten Spermalösungen und Hodenextrakte in gleicher Stärke, heterologe artgleiche Extrakte dagegen gar nicht oder nur schwach. Am stärksten reagierten von den letzteren die Nierenlösungen. Nach elektiver Absorption gelang es aber, die nicht zu hochwertigen Immunsera zu hochspezifischen zu machen, so daß sie nur mit Hodenextrakt und Spermalösung reagierten, dagegen z. B. nicht mit Blut, Serum, Niere, Milz, Pankreas, Ovarium, Muskel, Eiter und Genitalschleim. Mit solchen Seris konnte nicht nur in verschiedenen Verdünnungen der Spermalösung, sondern auch in Gemischen von Sperma und anderen Organextrakten das homologe Eiweiß mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Eine Uebersicht der Methoden des Spermanachweises findet sich bei KATHE.

WEICHARDT und LIEPMANN behandelten Kaninchen mit menschlichem Syncytialzelleneiweiß und gewannen ein Antiserum, das nach Absättigung mit menschlichem Blut nur mit Syncytialzelleneiweiß ein Präzipitat gab. KIUTSI stellte ebenfalls nach Vorbehandlung der Tiere mit Syncytium ein placentaspezifisches Syncytiopräzipitin dar, dessen Wirksamkeit auf Uterusmuskulatur und Schleimhaut, Aortenwand und Intima, Ovarium, Hoden, WHARTONsche Sulze und Amnion geprüft wurde. Die Reaktion mit Amnion war stark, mit den Keimdrüsen schwach, mit den übrigen Organen negativ.

Geschlechtsdifferenzierung. UHLENHUTH konnte in einem Falle feststellen, daß das Serum von mit Hühnereiweiß vorbehandelten Kaninchen in dem Blute von geschlechtsreifen Hühnern einen stärkeren Niederschlag erzeugte, als in dem von Hähnen. Versuche, mit Antiseris, die durch Einspritzung von menschlichem Sperma gewonnen waren, Männer- und Frauenblut zu differenzieren, mißlangen.

Für die Differenzierung von Menschenrassen soll nach den Angaben von Bruck mit schwach präzipitierenden Seris die Komplementbindungsmethode brauchbar sein, die von demselben Autor auch zur Unterscheidung von Blut, Eiter und Sperma desselben Individuums mit Erfolg angewendet wurde (s. oben).

Sehr eingehende und interessante Untersuchungen über Geschlechtsdifferenzierungen sind von Dunbar sowohl bei Tieren als auch bei Pflanzen mit positivem Ergebnis angestellt worden.

Als Antigen für Herstellung der Immunsera wurden Pollen, Frucht und Blatt des Roggens verwendet. Das Polleneiweiß verhielt sich sowohl in der Präzipitation als auch im Komplementbindungsvermögen gegenüber dem Stengel, den Blättern und Wurzeln des Roggens wie artfremdes Eiweiß. Roggenfrucht und Blatt zeigten Verwandtschaft. Pollenimmunsera gaben mit den homologen Pollenextrakten auffallenderweise keine Präzipitation, nach der Annahme Dunbars deswegen, weil in den Pollen gewisse Stoffe enthalten sind, welche die Präzipitation hemmen. Soweit hatten die Versuche nur Anhaltspunkte dafür ergeben, daß männliche Geschlechtszellen sich von dem Eiweiß der übrigen Gewebsteile trennen lassen. Für die Beurteilung, wie sich männliche Geschlechtszellen gegenüber den weiblichen, und wie sich beide Zellarten gegenüber den übrigen Gewebszellen desselben Organismus verhalten, hat Dunbar mit Erfolg Sperma und Rogen der Fische verwendet. Während der Laichzeit lösen sich die spezifischen Geschlechtszellen von den übrigen Organbestandteilen vollständig ab, so daß die Eiweißkörper isoliert gewonnen werden können. Untersucht wurden Aland, Güster, Rotauge, Brassen, Karpfen, Forelle. Männliche und weibliche Geschlechtszellen, z. B. des Aland, verhielten sich in der Präzipitation und Komplementbindung untereinander verschieden und beide verschieden gegen das Fleisch des Tieres. Die mit Blutserum hergestellten Immunsera gaben mit Rogen und Sperma nur eine Spur von Trübung bzw. Hemmung. Das Fleischeiweiß von Aal und Forelle reagierten serobiologisch verwandt. Die Geschlechtszellen der Forelle reagierten aber gegenüber dem Fleisch der Forelle wie artfremdes Eiweiß. Fleischeiweiß des Aales und Fleischeiweiß der Forelle standen einander also näher als Fleisch und Eiereiweiß der Forelle. Dunbar schließt aus seinen Untersuchungen, daß männliche und weibliche Geschlechtszellen der Pflanzen und Tiere sich serobiologisch gegeneinander und auch gegen andere Gewebsbestandteile desselben Organismus wie artfremd verhalten. Die Anaphylaxie führt nicht zu so sicheren Ergebnissen wie Komplementbindung und Präzipitation.

Durch Untersuchungen, welche Uhlenhuth, Haendel und Kodama ausführten, konnten die Angaben Dunbars bestätigt werden, daß sich das Fischrogeneiweiß von dem Fleischeiweiß desselben Tieres unterscheiden läßt. Uhlenhuth und Kodama konnten weiterhin feststellen, daß man durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Karpfenrogenextrakten Antisera gewinnen kann, die in dem Serum weiblicher Tiere einen stärkeren Niederschlag erzeugen, als in demjenigen männlicher Tiere. Die Reaktion trat allerdings nicht absolut regelmäßig bei allen Seren auf.

Petri konnte neuerdings durch Einspritzung von Stierhodensubstanz Präzipitine erzeugen, die im Blutserum des Stieres und der Kuh ziemlich gleichmäßig Niederschläge erzeugten. Sättigte er das Testikel-Antiserum nach Weichardt mit Kuhserum ab, so ergab sich ein deutlicher Unterschied zwischen Stier- und Kuhblut, indem das abgesättigte Serum mit Stierserum einen deutlichen Niederschlag zeigte, nicht aber mit Kuhserum. Durch eine andere Versuchsanordnung konnte er folgendes feststellen:

Nach Vorbehandlung mehrerer Kaninchen mit Kuhblut hatte er ein Kuhblutantiserum gewonnen. Dieses ließ er so oft auf Kuhserum einwirken, bis keine Präzipitation mehr eintrat. Dasselbe geschah mit Kuhblutantiserum und Stierserum. Brachte er nun zu 1 ccm des mit Kuhblutantiserum abgesättigten

Kuhserums 1 ccm einer Testikel-Antiserumlösung in einer Verdünnung von 1 : 10, so trat keine Präzipitation auf. Das mit Kuhblutantiserum abgesättigte Stierserum präzipitierte aber in 5 Minuten deutlich mit der zugesetzten Testikel-Antiserumlösung. Es ließ sich also durch diese beiden Versuchsanordnungen mit Hilfe der spezifischen Absättigung Stierblut und Kuhblut trennen. Doch waren die Befunde nicht regelmäßig und ganz eindeutig.

Anwendung der Präzipitinmethode in der Physiologie und klinischen Medizin.

Stomachal bei Säuglingen und jungen Tieren — z. B. jungen Hunden, Katzen, Kaninchen — in großen Mengen eingeführtes Hühnereiweiß, Milch und Rinderserum gehen in das Blut und in die Lymphe über und können durch die Präzipitinreaktion nachgewiesen werden.

Cantacuzène, Ganghofner & Langer u. a. untersuchten, ob unter gewöhnlichen Verhältnissen der Nahrungsaufnahme der Uebergang genuiner Eiweißstoffe in die Blutbahn durch die Präzipitinreaktion sich nachweisen lasse. Sie konnten bei neugeborenen bis zu 6 Tage alten Hunden nach stomachaler Einverleibung von Hühnereiweiß oder Rinderserum das Eiweiß im Blutserum des Tieres durch die Präzipitinreaktion nachweisen, ebenso bei neugeborenen Katzen, jungen Kaninchen (vom 3. bis 10. Lebenstag) und Ferkeln. Bei letzteren ließ sich auch Präzipitinbildung nach stomachaler Einverleibung von Hühnereiweiß feststellen. Bei älteren Tieren tritt ein nachweisbarer Uebergang von genuinem, körperfremdem Eiweiß nur nach „Eiweißüberfütterung" auf (Uhlenhuth). Rinderserum direkt in den Dünndarm — mit Umgehung des Magens — eines älteren Hundes injiziert, ließ sich durch die Präzipitinreaktion im Blut nachweisen. Nach künstlicher Läsion der Magenschleimhaut junger Hunde durch Sodalösung oder Krotonöl konnte ebenfalls ein Uebertritt von Hühnereiweiß in die Blutbahn durch die biologische Methode festgestellt werden.

Versuche an menschlichen Säuglingen bestätigten das Ergebnis der Tierversuche. Bei einem 3 Wochen alten Kinde, das 24 Stunden vor einer Operation 30 g Hühnereiweiß erhielt, konnte im Blut Hühnereiweiß nachgewiesen werden.

Bei erwachsenen Individuen gelingt der Nachweis von aufgenommenem Eiweiß durch die Präzipitinreaktion anscheinend nicht immer.

So hatten Hamburger und Sperk nach Darreichung kleiner Mengen von Pferdeserum, Eiklar, rohem Rindfleisch an erwachsene Menschen negative Ergebnisse. Dagegen konnte nach den Untersuchungen von Bernard, Debré und Porak bei Menschen nach dem Genuß von rohem Pferdefleisch schon nach 15—30 Minuten nach der Aufnahme das heterologe Eiweiß durch die Präzipitation nachgewiesen werden. Die nachweisbare Menge war aber sehr gering, die Reaktion nach wenigen (2—3) Stunden wieder negativ. Dieselben Autoren haben Versuche über das Vorhandensein artfremder Eiweißkörper im zirkulierenden Blut nach intrarektaler Verabreichung derselben angestellt, indem sie das Serum tuberkulöser Individuen, welche im ganzen je 20 ccm Antituberkuloseserum vom Pferd per Klysma erhalten hatten, auf seinen Gehalt an Pferdeeiweiß prüften. Bei 14 von 33 Fällen war der Nachweis positiv. Für ein positives Ergebnis war anscheinend die Zeit von 14—24 Stunden nach der Seruminjektion am günstigsten, 12 Stunden nach dem Klysma vorgenommene Reaktionen waren negativ. Ascoli und Bonfanti konnten beim Menschen auch nach dem Genuß gebratenen Rindfleisches präzipitogene Substanzen nachweisen.

Die Versuche, ob nach Verabreichung von Eiweiß durch den Verdauungskanal spezifische Präzipitine gebildet werden, haben im allgemeinen keine positiven Ergebnisse gehabt. Hamburger konnte bei Kaninchen nach Fütterung mit Kuhmilch spezifisch präzipitierende Eigenschaften nicht feststellen, ebensowenig v. Dungern nach Fütterung von Majaplasma, Castronuovo nach Fütterung mit Pflanzeneiweiß bei Kaninchen und Hunden und Ascoli in

einem Selbstversuch nach $1^{1}/_{2}$ Monate dauerndem täglichen Genuß von rohen Hühnereiern. Bernard, Debré und Porak fanden bei 18 tuberkulösen Individuen, welche an 12 aufeinander folgenden Tagen insgesamt 20 ccm Antituberkuloseserum vom Pferd per Klysma erhalten hatten, nur einmal zwischen dem 15. und 16. Tage Präzipitine, welche am 24. Tage wieder verschwanden. In einem zweiten Falle bestand am 11. Tage eine zweifelhafte Reaktion. Bei ausgewachsenen Kaninchen konnten nach Ueberfütterung mit Hühnereiweiß spezifische Präzipitine im Blutserum der Tiere erzeugt werden (Uhlenhuth, Michaelis, Ascoli, Oppenheimer, Bertarelli). Ausführliche Versuche an jungen Kaninchen wurden von Ossinin gemacht. Er fand Präzipitine erst bei einem 49 Tage alten Kaninchen, bei jüngeren Tieren nicht. Wurden die jungen Kaninchen nicht mit Muttermilch, sondern künstlich genährt, dann wurde der Organismus in seiner Eigenschaft, auf die Einverleibung artfremden Eiweißes mit Antikörperbildung zu reagieren, gehemmt und die Präzipitine traten später auf. Schkarin konnte bei jungen Kaninchen am 47. Tage nach der Geburt Präzipitinbildung nachweisen.

In der Annahme, daß die lädierte Schleimhaut des Darmes die Durchgängigkeit für Kuhmilcheiweiß begünstige, bemühten sich Hamburger und Moro im Blutserum von magendarmkranken Flaschenkindern Milcheiweiß oder spezifisches Präzipitin nachzuweisen. Diese zuerst negativ verlaufenen Untersuchungen wurden von Moro allein weiter fortgesetzt. In dem aus dem Herzblut von 22 an Atrophie gestorbenen Säuglingen gewonnenen Serum konnte er zweimal Präzipitine gegen Kuhmilch, einmal durch Komplementbindung auch Milcheiweiß nachweisen. Einen ähnlichen Befund von präzipitabler Substanz der Kuhmilch hatte Bauer bei dem Blute eines Atrophikers.

M. Ascoli untersuchte den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiß mit Hilfe der biologischen Methode.

Er spritzte Kaninchen mit 5—10 ccm Eiweiß subkutan und konnte dann schon nach 1—2 Stunden mit den entsprechenden präzipitierenden Seris sowohl Kaninchen- wie Eiereiweiß im Urin nachweisen. Auch bei Applikation großer Mengen per os konnte er im Harn beide Eiweißarten nachweisen. Er stellte dann weiterhin Versuche an gesunden und nierenkranken Menschen an, denen er größere Mengen Eier mit der Nahrung gab, und fand, daß gesunde Menschen nach mäßigen Mengen keine Albuminurie zeigten; trotzdem konnte das artfremde Eiweiß im kreisenden Blute durch die Präzipitinreaktion nachgewiesen werden. Bei Nierenkranken konnte er es unter denselben Bedingungen im Harn nachweisen, auch bei alimentärer Albuminurie, nach Genuß exzessiv großer Mengen von rohen Eiern bei Individuen mit scheinbar intakten Nieren konnte er das Eiereiweiß im Urin nachweisen, in beiden Fällen aber auch Bluteiweiß. Bei subkutaner Einverleibung geringer Mengen Eiereiweiß konnte er in der Regel keine Albuminurie beobachten, aber bei Einspritzung größerer Mengen trat sie deutlich hervor, und zwar wurde auch hier Blut- und Eiereiweiß ausgeschieden.

Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Hamburger und v. Reuss, die bei intravenöser Einspritzung von verschiedenen Eiweißarten, Rinder-, Schweine-, Menschen-, Hühnerserum, Milch und Eiklar ein gänzlich verschiedenes Verhalten bezüglich der Schnelligkeit der Ausscheidung und des Auftretens der Präzipitinbildung feststellten. Milch und Eiklar wurden sehr schnell ausgeschieden (24 Stunden), während Serum noch lange Zeit durch die Präzipitinreaktion nachweisbar ist. Nach den Untersuchungen von Ciuca & Danielopolu sollen nach subkutaner Zufuhr von Pferdeserum das heterologe Eiweiß und spezifische Präzipitine im Blutserum, aber nicht in der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit nachweisbar sein.

Versuche an Menschen über die Beeinflussung der mit der Nahrung aufgenommenen fremden Eiweißkörper durch die Salzsäure sind von Kentzler gemacht.

Kentzler untersuchte das Blutserum von verschiedenen Patienten 2 bis 3 Stunden nach dem Genuß bestimmter Milchmengen mittels der Präzipitinreaktion auf das Auftreten von Kuhmilcheiweiß. Von 61 Fällen erhielt er eine minimale Reaktion nur in 6 Fällen, in denen Störungen der Magensekretion vorlagen. Er schließt daraus, daß der Organismus die durch den Magen auf-

genommenen Eiweißstoffe nicht in ihrer arteigenen Form aufnimmt, sondern erst nachdem sie durch die Salzsäure des Magensaftes ihrer Arteigenheit entkleidet sind.

Ueber die Anwendung der biologischen Methoden an Se- und Exkreten des Verdauungstractus hat H. Citron unter Uhlenhuths Leitung sehr bemerkenswerte Versuche angestellt. Citron hat sich außer der Präzipitationsmethode auch der Anaphylaxie und der Komplementbindungsmethode bedient, mit den beiden zuletzt genannten Methoden aber keine sicheren Ergebnisse erlangt, nicht allein wegen der umständlichen Methodik, sondern auch weil sie Fehlerquellen bedingten. Die Ergebnisse der mit der Präzipitation angestellten Versuche teilen wir im Auszuge mit:

Durch Versuche an künstlichen Verdauungsgemischen wurde zunächst bestätigt, daß Pepsinsalzsäure das Antigen rasch des Vermögens entkleidet, mit dem spezifischen Antiserum zu präzipitieren.

Untersuchungen an Verdauungsprodukten ergaben, daß im tierischen Kot selbst nach wochenlanger intensiver Fütterung, sowohl mit arteigenem wie mit artfremdem Eiweiß, speziell Blut, keine Präzipitinreaktion nachweisbar ist. Beim gesunden Menschen wurde gleichfalls im Kot niemals eine Präzipitinreaktion erhalten. Der Grund ist erstens die bereits erwähnte Denaturierung des Antigens durch den Magensaft, zweitens die vollkommene Resorption von Eiweiß im normalen Darm. Aus diesem Grunde wurde sie auch vermißt bei schwach blutendem Magengeschwür und bei Magencarcinom mit normaler Darmfunktion. Gefunden wurde sie regelmäßig bei Darmkatarrhen, sowohl des Dick- wie des Dünndarms. Ein positiver Befund wurde erhoben bei schwerer Duodenalblutung.

Von 99 untersuchten Fällen menschlichen Magensafts — der zentrifugierte Magensaft wurde mit $CaCO_3$ und Tierkohle geschüttelt und durch ein Büchnerfilter von konstanter Kieselgurschicht (10 ccm einer 4-prozentigen Aufschwemmung in physiologischer NaCl-Lösung) durchgesaugt — gab keiner, der freie HCl enthielt, eine Präzipitinreaktion, auch nicht bei starkem Blutgehalt und bei Carcinom. Magensäfte ohne freie Salzsäure reagierten teils positiv, teils negativ. Hierbei fiel auf, daß fast sämtliche negativ reagierenden Fälle anazider Magensäfte leichten bzw. nervösen Magenkranken angehörten, während die Carcinomkranken durchweg positiv reagierten. Citron glaubte zuerst, daß ein Magensaft, der keine freie Salzsäure enthält und keine Präzipitinreaktion gibt, nicht einem Magencarcinomkranken angehören kann. Später konnte Citron nachweisen, daß auch Milchsäure in Verbindung mit Pepsin die Präzipitinreaktion zu hindern vermag. Eine solche Kombination kann aber im carcinomatösen Magensaft eintreten. Wurde durch Einbringen einer größeren Menge von Fett in den nüchternen Magen ein Rückfluß von Darmsaft in den Magen bewirkt, so gab derselbe bei alkalischer Beschaffenheit Präzipitinreaktion. Wurde einem anaziden Magensaft eine kleine Menge Serum und so viel Salzsäure hinzufügt, daß sie Kongopapier bläut, wurde in der großen Mehrzahl der Fälle ein Ausbleiben der Präzipitinreaktion erzielt. Es ist hiermit der biologische Beweis geliefert, daß sich Pepsin nicht nur bei Anwesenheit, sondern auch bei Mangel freier Salzsäure häufig findet.

Kretkowski benutzte die Präzipitinreaktion zum Nachweis von menschlichem und tierischem Blut im Kot. Er fand, daß da, wo die chemische Probe negativ ausfällt, auch die biologische versagt, daß die biologische Reaktion aber genau die Provenienz des Blutes zu bestimmen erlaubt.

Von Versuchen, die Präzipitinreaktion für die klinische Diagnose zu verwerten, sind sodann diejenigen zu nennen, einzelne Formen von Geisteskrankheiten zu unterscheiden.

Geissler spritzte Kaninchen mit dem Serum Geisteskranker und versuchte festzustellen, ob sich außer den Reaktionskörpern des gewöhnlichen Menschenserumeiweißes auch spezifische Reaktionsprodukte feststellen lassen.

Bei der Reaktion wurden die Normalpräzipitine und Normalantigene durch normales Menschenserum bzw. Normalantiserum abgesättigt. Bei Katatonikern und Hebephrenikern konnten spezifische Reaktionen festgestellt werden, außerdem zeigten die Sera dieser Kranken untereinander Verwandtschaft.

Nachprüfungen der Geisslerschen Reaktion durch Much hatten nur zum Teil ein positives Ergebnis. Unserer Ansicht nach sind die Resultate nicht beweiskräftig. Bei mangelhafter Technik können zu leicht Fehlschlüsse gemacht werden.

Eine eingehende Prüfung haben die Versuche über die Brauchbarkeit der Präzipitinreaktion zur Erkennung von Echinokokken- und Tänienerkrankungen erfahren.

Joest machte wohl als erster Versuche mit Echinococcus unilocularis, Echinococcus multilocularis und Cysticercus tenuicollis. Das Blutserum echinokokkenkranker Rinder und Schweine besaß keine präzipitierende Wirkung auf Echinokokkenflüssigkeit. Auch durch systematische Immunisierung von Versuchstieren mit Echinokokken- und Tenuikollenflüssigkeit ließ sich kein spezifisches präzipitierendes Serum gewinnen. Joest nimmt an, daß die Flüssigkeit der genannten Blasenwürmer nicht geeignet ist, eine nachweisbare Präzipitinbildung im Tierkörper auszulösen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Gheradini. Es ist recht fraglich, ob im Cysteninhalt ein spezifisches Echinokokkeneiweiß vorkommt.

Fleig & Lisbonne gaben zuerst an, daß der Inhalt der Echinococcusblasen mit dem Serum der Kranken in 2 Fällen eine Präzipitinreaktion gegeben habe. Sie brachten 2 ccm Hydatidenflüssigkeit und 12 Tropfen Serum der Kranken zusammen und beobachteten nach 5 Minuten, bzw. nach 6—10 Stunden eine Präzipitation. Welsh & Chapman bestätigten diese Angaben. Sie fanden in 9 Fällen von Echinokokkenerkrankungen Präzipitation; bei 4 Verdachtsfällen, welche sich bei der Operation als echinokokkenfrei erwiesen, und bei 5 Gesunden keine Reaktion. Andere Hydatidenflüssigkeiten gaben keine Präzipitation weder mit dem Kranken- noch mit Kaninchenimmunserum. Trotzdem haben sich Welsh & Chapman auch in späteren Versuchen für die Brauchbarkeit und Spezifität der Präzipitinreaktion zur klinischen Erkennung der Echinokokkeninfektion ausgesprochen. Weinberg hatte unter 7 Fällen 2mal ein positives, 4mal ein negatives, 1mal ein zweifelhaftes Resultat; außerdem fand er, daß auch das Serum Gesunder und an anderen Krankheiten Leidender mit der Cystenflüssigkeit ein Präzipitat gab. Puntoni untersuchte die Sera von Menschen und Ochsen, welche Echinococcuscysten hatten. Die Reaktion war bei 5 Menschen 2mal positiv, 1mal undeutlich, 2mal negativ. Von 12 Ochsenseris gaben 6 negative, 4 positive, 2 undeutliche Reaktionen. Von 20 zur Kontrolle untersuchten Seris gaben 2 von mit Strongylus infizierten Schafen einen deutlichen Niederschlag. Weinberg & Jonesco-Mihaiesti untersuchten das Serum von 10 wegen Echinokokkencysten operierten Personen mit der Meiostagminreaktion, Komplementbindung und Präzipitation. Nur zwei Sera gaben mit Echinokokkenflüssigkeit positive Präzipitation. Grätz konnte bei der Untersuchung von 4 Fällen von Echinokokkeninfektion bei Schweinen mit der Uhlenhuthschen Präzipitationsmethode nicht eine Spur von Niederschlag oder Trübung bei der Vereinigung von Cystenflüssigkeit und Tierserum beobachten. Dagegen ließ sich im Komplementbindungsversuch die Antikörperbildung sowohl bei den echinokokkenkranken Schweinen als auch im Serum der immunisierten Kaninchen nachweisen. Putzer bediente sich zur Erkennung der Echinokokkeninfektion ebenfalls der Präzipitin- und Komplementbindungsreaktion. Unter 5 Fällen sicherer Echinococcuscysten war die Präzipitinreaktion 2mal, die Komplementbindungsreaktion 4mal positiv. Bei 3 Verdachtsfällen, die sich bei der Operation oder Autopsie als negativ erwiesen, war die Komplementbindung immer, die Präzipitinreaktion nur 1mal negativ. Auch Bettencourt u. a. glauben, daß die Komplementbindungsreaktion exaktere Resultate gibt. Dabei kann die Annahme von Kurt Meyer unerörtert bleiben, daß die antigene Sub-

stanz der Komplementbindung bei der Helminthiasis überhaupt kein Eiweißkörper ist, sondern ein lecithinähnliches Lipoid.

Was den Wert der Präzipitinreaktion für die Echinokokkendiagnose anlangt, so kommt ihr im Hinblick auf die außerordentlich wechselnden Resultate eine entscheidende Bedeutung für die Praxis nicht zu. Ein negativer Befund ist nicht beweisend, ebenso wenig ein positiver, da auch das Serum gesunder Individuen nicht selten Präzipitine enthält.

GRÄTZ betrachtet „die Versuche, die Serodiagnose der Echinokokkeninfektion auf der Präzipitinmethode aufzubauen, auf Grund der bisherigen Erfahrungen als gescheitert". Im übrigen sei bezüglich der Einzelheiten auf die ausführliche Monographie von PFEILER verwiesen.

ISAAK & VAN DEN VELDEN übertrugen diese Untersuchungen auf die Erkennung der Bothriocephaluskrankheiten. Mit Bothriocephaluseiweiß vorbehandelte Kaninchen lieferten spezifische Antikörper.

Das Serum eines an Bothriocephalusanämie leidenden Kranken gab eine positive Reaktion mit dem Safte von Bothriocephalusproglottiden, normales Menschenserum dagegen nicht. J. LANGER immunisierte Tiere mit Auszügen aus den Proglottiden von Taenia mediocanellata, Taenia solium und Taenia cucumerina oder elliptica. Die Tiere lieferten präzipitierende Sera mit dem homologen Antigen und mit Eiweißlösungen nahestehender Parasiten. Dasselbe gelang FLECKSEDER und v. STEYSKAL mit den Extrakten aus dem Kopf und den Proglottiden der Taenia mediocanellata. Dagegen konnte LANGER bei Menschen, welche an Taenia mediocanellata und an Taenia solium litten, ebenso bei Hunden mit Taenia elliptica keine Antikörper finden. Auch im Serum trichinöser Tiere konnten weder durch Präzipitation noch durch Komplementbindung spezifische Antikörper gefunden werden (ROMANOVITCH). Ueber den Nachweis von Trypanosomenkrankheiten durch die Präzipitation ist von RUPPERT, sowie von WINKLER und WYSCHELESSKY berichtet worden.

Die Versuche, im Blutserum von Kranken mit malignen Tumoren spezifische Präzipitine zu finden, gehen ebenso wie die Bestrebungen, die Krebsdiagnose durch Komplementbindungs- und Anaphylaxiereaktion zu fördern, von der Voraussetzung des Vorhandenseins eines bisher unbekannten Carcinomerregers oder von der Annahme aus, daß das Geschwulstgewebe ein von dem Zelleneiweiß des betroffenen Individuums verschiedenes sei.

Den extremsten Standpunkt in der Erklärung der Krebsätiologie vertritt bekanntlich KELLING, welcher die Entstehung der Tumoren auf versprengte embryonale Keime tierischen Ursprungs zurückführt. Die Versuche KELLINGS wurden durch FULD und v. DUNGERN nachgeprüft, aber nicht bestätigt, vielmehr auf eine fehlerhafte Technik zurückgeführt.

Die Mehrzahl der Untersucher ist in der Weise vorgegangen, daß Kaninchen oder andere Versuchstiere mit Krebsmaterial (KULLMANN, SALOMON, RANZI, MERTENS, LÖFFLER) oder mit dem Serum von Krebskranken (ENGEL, PRIBRAM, BERMBACH) vorbehandelt und die auf diese Weise gewonnenen Immunsera mit Krebsextrakten auf Niederschlagbildung untersucht wurden.

ENGEL verwendete das Blutserum von 2 Krebskranken und Extrakt aus Mammakrebs als Antigen und erhielt präzipitierende Sera nicht allein gegen die zur Injektion verwendeten Antigene, sondern auch gegen andere Eiweißsubstanzen kranker und gesunder Menschen.

PRIBRAM immunisierte mit Serum von Krebskranken und mit normalem Menschenserum, WEIL mit carcinomatösen Ascitesflüssigkeiten, BERMBACH mit dem Serum je eines Kranken mit Leberkrebs, Speiseröhrenkrebs, tertiärer Lues

und Cholangitis. Die Präzipitationsversuche waren nicht spezifisch. Löffler behandelte einen Esel mit durch trockene Hitze präpariertem Material aus Mammacarcinom. Das Serum des Esels gab nicht allein mit dem Krebssaft, sondern auch mit normaler Drüsensubstanz einen Niederschlag. Die Entwickelung einer mit diesem Serum zu therapeutischen Zwecken behandelten Geschwulst wurde nicht gehemmt. Kullmann erhielt mit seinen von Kaninchen gewonnenen Immunseris gegen Carcinomextrakt eine positive Reaktion auch mit dem Serum Krebskranker, mit dem Serum von Gesunden, Nephritikern, mit pleuritischen Exsudaten. Versuche, von Affen spezifische Antisera gegen Krebsextrakt zu gewinnen, mißlangen (Ranzi).

Sofern man von der Voraussetzung ausgeht, daß die Tumorzellen ein artfremdes Eiweiß darstellen, ist der Vorbehandlung der Kaninchen mit Tumormaterial entgegenzuhalten, daß neben dem dem Körper des Versuchstieres eingeführten spezifischen Tumorgewebe gleichzeitig in Gestalt von Blut und Nachbargewebe auch dem Krebsträger artgleiches Eiweiß zur Bildung von Antikörpern in Betracht kommen mußte. Salomon hat daher empfohlen, als Antigen getrocknete Carcinomzellen zu verwenden und diese durch Waschungen von dem anhaftenden Organeiweiß zu befreien. Auch dieser Weg führte nicht zum Ziel, wie die vorher erwähnten Versuche Löfflers zeigen.

Aussichtsreicher erschien die Methode der spezifischen Absättigung, welche zuerst von Mertens für die biologische Krebsdiagnose herangezogen wurde.

Mertens stellte sich ein „Fällserum" her durch Vorbehandlung eines Kaninchens mit Ascitesflüssigkeit eines Herzkranken und ein „Kennserum" durch Injektion von carcinomatösem Ascites. Die zu untersuchenden menschlichen Sera wurden zuerst mit den Fällserum so lange behandelt, bis keine Ausflockung mehr stattfand und dann erst der Prüfung mit dem Kennserum unterzogen. Von 5 Carcinomseris reagierten 3 mit dem Kennserum positiv, 2 negativ, eine positive Reaktion wurde aber auch bei einer einfachen jauchenden Wunde gefunden.

Eine auf ähnlichen Prinzipien beruhende Methode ist von Maragliano zur Erkennung des Magencarcinoms angegeben.

Nach entsprechender Diät und Leerspülung des Magens am Vorabend der Untersuchung erhielten die an Magenkrebs leidenden Patienten physiologische Na-Cl-Lösung zu trinken, dann wurde der Mageninhalt ausgehebert und als Antigen für die Versuchskaninchen verwendet. Das auf diese Weise gewonnene Kaninchenimmunserum wurde durch Zusatz von Menschenblutlösung 1:50 abgesättigt und dann mit den auf dieselbe Weise wie vorher gewonnenen Magenflüssigkeiten versetzt. Bei Anwendung dieser Methode gaben 8 Fälle benigner Gastritis und ein Fall von 17 sicheren Magencarcinomen eine negative Reaktion, die übrigen 16 Magencarcinome reagierten positiv. Die Bedeutung dieser Befunde, die in ähnlicher Form auch von Romkes erhoben wurden, liegt in der Möglichkeit der Frühdiagnose des Magencarcinoms (Barnes). Serafini & Dietz hatten bei ähnlichen Untersuchungen keine gleichmäßigen Befunde; 6 Fälle nicht maligner Magenerkrankung gaben kein Präzipitat, aber auch 3 Fälle von sicherem Magenkrebs nicht, während 2 solche Fälle bald positiv, bald negativ reagierten.

Man wird sich gegenüber den Befunden, welche die Möglichkeit eines biologischen Nachweises maligner Tumoren durch die Präzipitinreaktion zu beweisen scheinen, zunächst noch skeptisch verhalten müssen. Eine ausführliche Zusammenstellung und Kritik aller biologischen Methoden findet sich bei Witte und bei Paltauf.

Auf die Anwendung der Präzipitinreaktion zur Diagnose von Bakterien und bakteriellen Erkrankungen (wie Milzbrand, Rotz, Meningitis cerebrospinalis u. a.) soll hier nicht näher eingegangen werden,

da diese Reaktionen in dem bereits genannten Artikel dieses Handbuchs von R. KRAUS über Präzipitine ausführlich abgehandelt sind.

Präzipitine gegen pflanzliche Eiweißkörper. Phytopräzipitine.

Wir beschränken uns darauf, in diesem Abschnitt eine Uebersicht derjenigen Untersuchungsergebnisse zu bringen, welche die Differenzierung des Eiweiß' höher organisierter Pflanzen betreffen.

Die ersten einschlägigen Versuche wurden von KOWARSKI angestellt. KOWARSKI behandelte Kaninchen mit Albumosen des Weizenmehls, die er durch Ausziehen auf dem Wasserbade mit physiologischer NaCl-Lösung gewonnen hatte. Das hiermit gewonnene Antiserum gab Niederschläge außer in Weizenalbumosen auch in solchen von Gerste und Roggen, aber keinen in Lösungen von Hafer, sehr schwache in Lösungen von Erbsen. KOWARSKI schloß daraus, daß pflanzliche Eiweißkörper nicht so verschieden seien wie tierische. Auch DUNBAR fand in serobiologischer Beziehung ein näheres Verwandtschaftsverhältnis zwischen Roggen, Weizen, Gerste, Hafer, Mais, Reis, Trespen, Raygras und Knäuelgras. Italienisches Raygras, Syringen, Goldrute, Ambrosia artemisiaefolia reagierten abweichend von den vorigen. RELANDER führte Präzipitinversuche mit 2 Wicken und 8 Gerstenabarten aus und kam zu dem Ergebnis, daß man mit Hilfe der Präzipitinreaktion die Samen von verschiedenen Pflanzenarten und Abarten unterscheiden kann. OTTOLENGHI immunisierte mit wässerigem Extrakt von Roggenmutterkorn und erhielt ein Antiserum, welches mit dem zur Vorbehandlung verwendeten Antigen, aber nicht mit Extrakten von Roggen oder Weizen reagierte.

JAKOBY und nach ihm LÖWENSTEIN berichteten, ein Antiserum gegen das aus Ricinussamen hergestellte Ricin hergestellt zu haben. MIESSNER gelang es mit Antiricinseris in mit Ricinussamen verfälschten Futtermitteln durch Präzipitation das Ricin auch in kleinen Mengen nachzuweisen. Nach BIERBAUM eignet sich für den forensischen Nachweis von nicht entgiftetem Ricinussamen in Futtermitteln die Komplementbindungsmethode besser als die Präzipitation. Antiricinsera gaben nämlich mit Extrakten aus Futtermitteln, die keine Ricinussamen enthielten, ebenfalls Niederschläge, wie auch Normalsera Extrakte aus Futtermitteln mit und ohne Ricinussamenzusatz zu präzipitieren vermochten. BASHFORD erzeugte ein Präzipitin gegen Crotin, AZUMA gegen Samen- und Keimextrakte von Reis, Gerste, Favabohnen und Sojabohnen.

BERTARELLI wählte für seine Versuche Leguminosen: weiße einheimische Bohne (Phaseolus vulgaris), Erbse (Pisum sativum), Linse (Vicia lens) und Futterwicke (Vicia sativa). Das Bohnenantiserum präzipitierte Bohnenaufguß bis zu 1:3000, Aufgüsse von Erbse, Pferdebohne, Wicke nicht über 1:150. Erbsenantisera gaben in Erbsenverdünnungen von 1:4000 noch Niederschläge, in Bohnenaufgüssen bei 1:200, in Wickenaufgüssen bei 1:50. Linsenantisera gaben eine Reaktion mit dem homologen Antigen bei 1:5000, mit Bohnen bei 1:400, mit Erbsen bei 1:300, mit Wicken bei 1:100. Wickenantisera gaben mit Wickenaufguß Niederschläge bei 1:3000, mit Erbsen- und Linsenaufgüssen bei 1:300, mit Bohnenaufgüssen bei 1:200 usw. Die Reaktionen schienen demnach quantitativ spezifisch zu sein. WENDELSTADT & FELLMER behandelten Kaninchen mit Extrakten aus Saubohnenfrucht (Vicia faba) und Frucht von weißer Bohne (Phaseolus vulgaris). Die Saubohnenfruchtantisera gaben außer mit dem Saubohnenextrakt fast gleichstarke Reaktionen mit grüner Maierbse (Pisum sativum) und Wicke (Vicia sativa), eine schwache Reaktion mit Linse (Ervum lens) und Hirse (Setaria germanica), keine Reaktion mit Hafer, Mais, weißer Bohne (Phaseolus vulgaris), türkischer Bohne (Phaseolus multiflorus), Gerste und Erdnuß (Apios tuberosa). Das Bohnenfruchtantiserum gab außer mit dem zur Vorbehandlung verwendeten Extrakt positive Resultate nur noch bei türkischer Bohne, negative Resultate bei: Saubohne, Erbse, Wicke, Hafer, Gerste, Linse, Erdnuß. Saubohnenfruchtantisera präzipitierten auch Saubohnenblattextrakte. Durch Komplementbindung und Anaphylaxie wurden diese Versuche ergänzt. Interessant ist die Beobachtung von WENDELSTADT & FELLMER, daß Bohnen- und Erbsensprößlinge, die mit ihrem Stiel in eine Mischung von Immunserum und Koch-

salzlösung gestellt waren, sich länger frisch hielten und weitertrieben, als solche, die in verdünntem Normalserum standen und in wenigen Tagen vertrocknet waren. Im Gegensatz dazu fand Raubitschek, daß manche seiner mit Linsen, Bohnen, Ricin hergestellten Immunsera imstande waren, das Wachstum, resp. das Auskeimen der betreffenden Serumarten, die als Antigen benutzt wurden, zu hemmen. Sehr bemerkenswert erscheinen die Versuche von E. C. Schneider über die hämagglutinierenden und präzipitierenden Eigenschaften der Bohnen; er nimmt an, daß das Kaninchenserum ein normales Präzipitin für einzelne Bohnenproteine enthält.

Schütze versuchte die verschiedenen Hefearten zu differenzieren, kam jedoch zu dem Resultat, daß die in der obergärigen und untergärigen Getreide- und Kartoffelhefe enthaltenen Eiweißkörper sich nicht sicher unterscheiden lassen und meint, daß diese Eiweißstoffe ihrer Natur nach gleichartig seien oder doch einander außerordentlich nahe stehen müssen. Dagegen gelang es Schütze und Kowarski sehr leicht, das Pflanzeneiweiß „Roborat" von Muskeleiweiß, also pflanzliches und tierisches Eiweiß zu unterscheiden. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Castellani bei Versuchen, Roborat und Somatose zu unterscheiden. Lusini erzeugte ein spezifisches Serum gegen Opiumextrakt.

Uhlenhuth & Jung haben präzipitierende Sera gegen Mohn-, Hanfsamen und Mandeln hergestellt; sie waren imstande, Mohn und Hanfsamen zu differenzieren, nicht aber süße und bittere Mandeln. Gegen Kokossameneiweiß haben Uhlenhuth & Haendel spezifische Sera erzeugt, in der Absicht, mit diesen das noch in dem Kokosöl vorhandene Eiweiß nachzuweisen. Das gelang aber nicht, da das Eiweiß in dem Kokosfett durch den Prozeß der Herstellung dieses Fettes verändert ist. Negative Ergebnisse hatten sie auch bei entsprechenden Versuchen mit Mandeleiweiß (resp. -öl) und Leinsameneiweiß (resp. -öl). Londini stellte fest, daß das Serum von Meerschweinchen und Kaninchen, die mit Oliven-, Baumwoll-, Erdnußöl vorbehandelt waren, ein spezifisches Präzipitierungsvermögen für die Wasserextrakte derselben Oele hatten.

Catastini machte Versuche mit verschiedenen Pilzen, die vorher schon Bertarelli ohne praktische Erfolge in Angriff genommen hatte, und hatte Schwierigkeiten mit der Gewinnung präzipitierender Antisera, offenbar wegen des geringen Eiweißgehaltes derselben. Die gewonnenen Antisera waren aber spezifisch, insofern als sie mit anderen Pilzen als den homologen quantitativ geringere Reaktionen gaben. Auch Galli-Valerio & Bornand gelang es, spezifische präzipitierende Antisera gegen Agaricus muscarius herzustellen.

Magnus & Friedenthal haben sich mehrfach mit der Differenzierung von pflanzlichem Eiweiß beschäftigt. Aus ihren Untersuchungen führen wir die Ergebnisse an. Hefe (Sacharomyces cerevisiae), Trüffel (Tuber brumale), Champignon (Agaricus campestris) zeigten folgende verwandtschaftliche Beziehungen: Die mit Preßsäften hergestellten Antisera verursachten in dem zugehörigen Antigen stets starke Trübungen, außerdem traten starke Trübungen auf in der Mischung von Hefeantiserum mit Trüffelsaft, schwache Trübungen in den Mischungen von Trüffelantiserum und Hefesaft; Champignonantiserum mit Hefesaft und Trüffelsaft gab keine Reaktion, ebenso Hefeantiserum und Trüffelantiserum mit Champignonsaft. Magnus & Friedenthal schließen daraus, daß die Hefe in näherer verwandtschaftlicher Beziehung zu der Trüffel als zum Champignon steht. Auch zur Differenzierung von Weizen und Erbse haben Magnus & Friedenthal die Präzipitinmethode mit Vorteil angewendet. Die Spezifität der Reaktion bewährte sich darin, daß sie Vermengungen des Weizenmehls mit Kastormehl (Vicia Faba) biologisch erkennen konnten.

Weitere Untersuchungen stellten Magnus & Friedenthal an, um die Frage zu beantworten, ob die verschiedenen Zellelemente derselben Pflanze biologisch zu differenzieren sind. Als Untersuchungsmaterial wurde Roggen verwendet, von dem sowohl der Samen als auch die Pollen als Antigen für die Vorbehandlung der Kaninchen verwendet wurden. Die auf diese Weise gewonnenen Antisera wurden mit den beiden Antigenen, mit Preßsäften von Wurzeln und Sprossen 10-tägiger Keimpflanzen, vermischt. Es ergab sich aber eine vollkommene Artspezifität der Zellen.

Neuerdings haben Galli-Valerio & Bornand gezeigt, daß man mit dem Eiweiß von Sonnenblumensamen ein präzipitierendes Serum erzeugen kann; aber dieses Antiserum ist nicht streng spezifisch, insofern es ein geringeres, sich langsamer bildendes Präzipitat auch mit Eiweiß von Pflanzen derselben Familie gibt. Es war nicht möglich, mit diesem Antiserum Sonnenblumensamenöl zu identifizieren.

Wilenko fand, daß Samenextrakte in bestimmten Mengenverhältnissen mit Eiweißkörpern tierischer Provenienz unter Niederschlagsbildung und Komplementablenkung reagieren. Er hält es für möglich, daß es sich um eine allgemeine biologische Reaktion handelt, die sich darin äußert, daß pflanzliche Eiweißkörper mit tierischen zusammengebracht unter Niederschlagsbildung reagieren. Aehnliche Erscheinungen waren von Kraus beobachtet, wenn er Ricin mit den Seris solcher Individuen mischte, deren Erythrocyten durch Ricin agglutiniert wurden. Dieselben Eigenschaften besitzen nach den Untersuchungen von Landsteiner & Raubitschek das Abrin und Bohnenextrakte auf Hühner- und Pferdeserum.

Die wichtigsten Ergebnisse der biologischen Eiweißdifferenzierung in ihrer Anwendung auf die Pflanzensystematik sind neuerdings von Jauchen zusammengestellt. Sehr umfangreiche Untersuchungen über die Differenzierung der verschiedenen pflanzlichen Eiweißkörper, hauptsächlich unter Anwendung der Anaphylaxie, haben auch Wells & Osborne angestellt, wegen deren Einzelheiten auf das Original verwiesen wird. In vielen der vorher genannten Arbeiten finden sich Angaben, daß spezifische und reine Eiweißextrakte aus Pflanzen und ebenso die Antisera nur mit Schwierigkeiten herzustellen sind, und daß die Antisera sehr schnell ihr Präzipitierungsvermögen verlieren.

Versuche, präzipitierende Antisera gegen bestimmte Arzneimittel herzustellen, sind von Lusini gemacht. Dieselben sollen an dieser Stelle erwähnt werden, weil die zur Immunisierung der Kaninchen ausgewählten Antigene hauptsächlich dem Pflanzenreich angehören.

Es gelang, ein spezifisches präzipitierendes Antiserum gegen Lytta vesicatoria, Smilax officinalis, Althaea officinalis, Jateorrhyza palmata und Digitalis purpurea herzustellen. Unsichere Ergebnisse wurden mit Aloe; mit Rheum palmatum und Picraena excelsa überhaupt keine Antisera erhalten. Die Bildung der Präzipitine erfolgte um so leichter und reichlicher, je größer der Gehalt der Substanzen an Stärke und Eiweißkörpern war.

In diesem Zusammenhang sei zum Schluß über Versuche berichtet, präzipitierende Antisera gegen Farben herzustellen.

de Angelis stellte spezifische präzipitierende Sera gegen Methylenblau, Kongorot, Bismarckblau, Vesuvin und Hämatoxylin her, indem er Hunde und Kaninchen mit den Farbstoffen vorbehandelte. Der Niederschlag, welcher sich bei Zimmertemperatur in nicht sehr starken Verdünnungen kurz nach der Mischung bildete, wurde von einer für die Spezifität der Reaktion charakteristischen Verminderung der Intensität des Farbentones der Lösung begleitet. Die Antisera waren schlecht haltbar.

Ueber die Richtigkeit dieser Befunde fehlen Bestätigungen.

Technik der Eiweißdifferenzierung mittels Präzipitinen.

A. Herstellung präzipitierender Antisera.

Was die Technik und Methodik der Eiweißdifferenzierung betrifft, so muß bezüglich der Einzelheiten, die für gerichtliche Sachverständige von Wichtigkeit sind, auf das Buch von Uhlenhuth und Weidanz: „Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens mit besonderer Berücksichtigung der forensischen Blut- und Fleischuntersuchung, sowie der Gewinnung präzipitierender Sera“ (Gustav Fischer, Jena) verwiesen werden. Hier kann nur in großen Zügen auf die Technik eingegangen werden.

Zum Zwecke der Gewinnung präzipitierender Antisera sind, wie bereits in den vorigen Abschnitten erwähnt wurde, außer Kanin-

chen auch Meerschweinchen (Uhlenhuth, Macinescu), Hammel, Ziegen (Uhlenhuth, Schüller), Rinder (Schütze), Pferde, Esel, Schafe, Hunde, Hühner (Uhlenhuth) und andere Tiere in Versuch genommen worden. Für die Herstellung präzipitierender Sera für die Praxis kommt aber fast ausschließlich nur das Kaninchen in Betracht.

Da die Vorbehandlung der Kaninchen mit artfremdem Eiweiß die Tiere angreift, zu Gewichtsabnahme, Freßunlust führt (Anaphylaxie), andererseits in jedem Fall die Gewinnung von möglichst viel Antiserum auf einmal erwünscht sein wird, ist großen gesunden, nicht zu alten Kaninchen der Vorzug zu geben. Kaninchen liefern durchschnittlich 70 ccm, große Tiere bis zu 80—100 ccm Serum. Nach Ossinin gelingt, wie bereits oben erwähnt, die Gewinnung von Präzipitinen (Laktoserum) bei Kaninchen frühestens, wenn sie 49 Tage alt sind, bei künstlich ernährten Tieren im allgemeinen später als bei solchen, welche lange an der Mutterbrust genährt waren. Dafür, daß die Kaninchen schneller Präzipitine liefern, wenn man sie hungern läßt, haben sich bisher keine sicheren Anhaltspunkte ergeben. Dagegen verdient ein Vorschlag von Leers Beachtung, Kaninchen, welche von Müttern stammen, welche ein gutes Antiserum lieferten, für die Immunisierung und für eine Zucht zu verwenden, da die Fähigkeit, präzipitierende Immunsera zu liefern, sich von der trächtigen Mutter angeblich auf deren Junge übertragen soll. Nach den Untersuchungen von Modica u. a. sollen die gleichzeitige Behandlung der Kaninchen mit Antigen und mit Phosphor, Glyzerin oder Arsen (Atoxyl) die Bildung der Präzipitine beschleunigen und das präzipitierende Vermögen der Antisera erhöhen.

Die Vorschriften für die Auswahl des Injektionsmaterials können dahin zusammengefaßt werden, daß zur Vorbehandlung der Kaninchen am zweckmäßigsten dasjenige Eiweiß eingespritzt wird, das durch die Reaktion nachgewiesen werden soll.

Uhlenhuth hat für die Zwecke des forensischen Blutnachweises am Anfang nur defibriniertes Blut als Injektionsmaterial verwendet. Die Gewinnung und Herstellung defibrinierten Blutes ist aber umständlich. Sofern flüssiges Blut zur Verfügung steht, verwendet man daher besser Blutserum, durch dessen Einspritzung Präzipitine besser erzeugt werden sollen (Nolf). Menschenserum ist häufig schwer erhältlich, daher verdient zunächst ein Vorschlag Uhlenhuths Beachtung, sich des angetrockneten Blutes zu bedienen.

Uhlenhuth empfiehlt Gerichtsärzten und allen denjenigen, welche sich berufsmäßig mit der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethode zu befassen haben, sich eine Sammlung von Proben angetrockneten Blutes derjenigen Tierarten, deren Bestimmung forensisch in Betracht kommen kann, anzulegen. Das Blut wird am besten bei der Tötung aufgefangen, kann aber auch von der Leiche entnommen werden, vorausgesetzt, daß es noch nicht zersetzt ist. Verunreinigtes Leichenblut kann nach Löffler verwendet werden, wenn es in getrocknetem Zustand eine halbe Stunde lang bei 150° sterilisiert wird. Das Blut wird im Vakuum (Weichardt) getrocknet oder einfacher (Uhlenhuth) in Petrischalen in einer etwa ½ ccm hohen Schicht ausgegossen oder ausgebreitet; die Petrischalen werden im Brutschrank bei 37° so lange belassen, bis das Blut vollständig getrocknet ist und abgekratzt werden kann. Eine derartige Sammlung hat den Vorteil, daß ihr Blutproben zur Anstellung von Kontrollen bei der Ausführung der Reaktion entnommen, und damit auch Blutlösungen für die Immunisierung der Kaninchen hergestellt werden können. Mit dem angetrockneten Blutmaterial sind noch nach mehrjähriger Aufbewahrung präzipitierende Antisera hergestellt worden (Uhlenhuth). Trotzdem empfiehlt es sich, die alten Blutproben von Zeit zu Zeit durch neue zu ersetzen. Eine solche Sammlung soll auch das Blut der bekanntesten Wildarten enthalten, denn in Wildererprozessen kommt die biologische Methode häufig zur Anwendung und das zur Vorbehandlung der Kaninchen notwendige Material ist während der Schonzeit nicht erhältlich. Die Verarbeitung des angetrockneten Bluts als

Injektionsmaterial geschieht in der Weise, daß das Blut im Mörser zu einem Pulver zerstoßen wird und in physiologischer Kochsalzlösung, nach Modica in Glyzerin, aufgelöst wird. Ein genauer Maßstab für die Eiweißkonzentration derartiger Lösung fehlt, es empfiehlt sich aber, dieselben möglichst konzentriert herzustellen.

Die Verwendung von Blutserum verdient in denjenigen Fällen den Vorzug, in welchen dasselbe ohne Schwierigkeiten, in steriler Form und in ausreichender Menge zu erhalten ist. Das gilt ohne weiteres von großen Tieren, Pferden, Hammeln, Schweinen u. a. Von diesen kann aus der Jugularis steriles Blut in ausreichender Menge gewonnen werden, ohne daß die Tiere geschädigt werden. Oder es kann auf den Schlachthöfen bei der Tötung Blut in sterilen Gefäßen aufgefangen werden. Hühnern, Gänsen, Enten, Tauben kann aus der Geflügelvene oder Arterie Blut entnommen werden. Kleinere Tiere, z. B. Ratten, Mäuse, Meerschweinchen, müssen durch Entblutung getötet werden, wenn man ausreichende Mengen Serum für die Immunisierung erhalten will. Zur rationellen Ausnutzung des gewonnenen Blutes kann der Blutkuchen nach Absetzung des Serums bei gewöhnlicher Zimmertemperatur noch mit einem Gewicht beschwert werden (Wassermann). Bei steriler Entnahme und Verarbeitung kann das Serum den Kaninchen direkt eingespritzt werden. Manche aktive Sera, z. B. von Hühnern, Ratten, Mäusen, sind für Kaninchen stark toxisch und werden nur in inaktiviertem Zustand gut vertragen. Es empfiehlt sich daher vielleicht, in jedem Fall das Serum zu inaktivieren, zumal da der Inaktivierungsprozeß das Serum für eine längere Aufbewahrung geeigneter zu machen scheint. Im Kaiserlichen Gesundheitsamt wurde das für die Vorbehandlung der Kaninchen bestimmte Serum ohne Ausnahme inaktiviert, in solchen Fällen, in denen eine absolut sterile Entnahme nicht mit Sicherheit nachzuweisen war, außerdem im Uhlenhuth-Weidanzschen Apparat filtriert und in gewöhnlichen zugeschmolzenen Reagenzgläsern mit durchschnittlichen Mengen von 15 ccm im Eisschrank aufgehoben. Andere Konservierungsmethoden sind die Aufbewahrung des Serums in Reagenzgläsern, deren Wattepfropfen in 10-prozentige Formalinlösung eingetaucht sind, Zusätze von Diaphtherin (Schüller, Prettner, Emmerich), 0,5-prozentige Karbollösung, 3-prozentige Karbolkochsalzlösung, Chloroform (Ziemke) usw. Alle Zusätze sind entbehrlich, wenn man die vorher angegebene Methode befolgt. Auch die Aufbewahrung des Antigenmaterials im Frigo-Apparat ist zweckmäßig.

Menschenserum kann der Untersucher vom eigenen Körper gewinnen. Die Applikation eines Heurteloup ergibt nur 10 ccm Blut, ein Aderlaß an der Beugeseite des Unterarms dagegen bis zu 150 ccm. Im Kaiserlichen Gesundheitsamte wurden die Menschenantisera zeitweise in der Weise hergestellt, daß die Kaninchen mit den Resten derjenigen Sera vorbehandelt wurden, welche bei der Anstellung der Wassermannschen Reaktion übrig geblieben waren. Eine andere Bezugsquelle für Menschenserum sind Entbindungsanstalten. Bei Beobachtung der von Uhlenhuth hierfür gemachten Vorschriften können bei einer Geburt nach der Abnabelung des Kindes aus dem placentaren Ende der Nabelschnur durch Druck auf die Gebärmutter 20 bis 30 ccm Blut gewonnen werden. Diesen Methoden gegenüber stellt die Entnahme von Blut aus der menschlichen Leiche nur einen Notbehelf dar, trotzdem sie von verschiedenen Seiten angewendet und empfohlen

wird (Ziemke, Nuttall, Hauser, W. A. Schmidt, Weichardt, Oberndorffer). Man kann nach steriler Eröffnung des Thorax und der Weichteile das Blut aus dem Herzen und den großen Gefäßen direkt entnehmen oder nach dem Vorschlag von Hauser durch Einführung eines Glasrohres in die Vena jugularis externa bei zweckentsprechender Lagerung der Leiche und Pressen auf das Abdomen zum Ziele gelangen. Zur Entnahme von Blut bei Leichen auch ohne die Notwendigkeit einer Sektion hat Oberndorffer einen Apparat angegeben, mit welchem nach Einstich einer Nadel in den rechten Vorhof Blut direkt aspiriert werden kann. Alles von der Leiche gewonnene Blut wird den Verdacht bakterieller Verunreinigung erregen und daher vor dem Gebrauch oder der Aufbewahrung sterilisiert werden müssen.

Im Notfall können auch die Produkte chirurgischer Eingriffe und Sekrete des menschlichen Körpers zur Immunisierung verwendet werden. Derartige Antisera sind mit Eiweißurin (Mertens, Zülzer), Ascites (Schütze, Arthus & Vansteenberghe), Hydrocelenflüssigkeit, Pleuraexsudat (Dieudonné, Butza), Cerebrospinalflüssigkeit (Macinescu) hergestellt worden. Diese Vorbehandlung ist aber in der Praxis nicht besonders zu empfehlen.

Zur Erzeugung präzipitierender Pferdeantisera für die Zwecke der Auslandsfleischbeschau und der Nahrungsmittelkontrolle sind seit jeher Pferdefleischauszüge bevorzugt und auch neuerdings wieder empfohlen worden (Fornet & Müller). Es sind verschiedene Methoden zur Herstellung derartiger Fleischsäfte empfohlen worden: Auspressen des zerkleinerten Fleisches durch Koliertücher in einer Preßmaschine oder Buchnerpresse, Gefrieren und schnelles Auftauen (Gröning), Auszug und Durchpressen der Fleischstücke in 0,1-prozentiger Sodalösung (Nötel), physiologischer Kochsalzlösung (Fornet & Müller), sterilisierter Formalin-NaCl- oder Formalinkalkmagnesialösung (Löle), die letzteren gleichzeitig zur Konservierung u. a. In jedem Fall muß möglichst frisch entnommenes Fleisch für die Herstellung des Antigens benutzt werden. Die Verwendung desselben bietet trotzdem Schwierigkeiten. Nach den Untersuchungen von Ascoli, W. A. Schmidt, Piorkowski, Nötel, Ruppin und unseren eigenen Erfahrungen reagiert nur ein geringer Teil der Kaninchen mit der Bildung von Antikörpern und liefert auch nur schwach präzipitierende Antisera, außerdem sind frische Fleischsäfte toxisch, so daß die Tiere an der Vergiftung zugrunde gehen. Die Toxizität kann den Fleischsäften nach W. A. Schmidt genommen werden, indem man sie durch Berkefeldkerzen filtriert. Auch die Injektion von Fleischsäften, welche $^1/_2$ Stunde bei 60° im Wasserbad erwärmt wurden, scheint für Kaninchen unschädlich zu sein. Durch die Erhitzung fallen aber Eiweißkörper in großer Menge und damit vielleicht die wirksamsten Bestandteile aus. Auch durch die Filtration werden die Auszüge offenbar eiweißärmer. Die Fleischsäfte können im Eisschrank oder im Frigoapparat aufbewahrt werden, ihre Haltbar- und Brauchbarkeit ist aber auch nach Zusatz der oben genannten Konservierungsmittel keine so lange dauernde wie diejenige des gewöhnlichen Blutserums. Aus Zweckmäßigkeitsgründen werden daher auch Pferdeantisera am besten durch Vorbehandlung der Kaninchen mit Serum hergestellt (Uhlenhuth).

Außer den Antiseris für den forensischen Blutnachweis und für die Auslandsfleischbeschau bzw. Nahrungsmittelkontrolle gewinnen

neuerdings Laktosera zur Unterscheidung verschiedener Milchsorten, Antisera gegen Hühnereigelb und Hühnereiklar bei der Untersuchung von Eiernudeln und Eiweißpräparaten des Handels, Fischantisera zur Bestimmung von Kaviararten, zur Untersuchung von Wallfischfleisch, das unter der Deklaration von Rauchfleisch eingeführt ist usw., an praktischer Bedeutung. Auch für die Herstellung dieser Antisera gilt allgemein der Grundsatz, zur Immunisierung diejenige Substanz zu verwenden, deren Nachweis erbracht werden soll. Laktosera werden nach unserer Erfahrung am zweckmäßigsten durch Vorbehandlung der Kaninchen mit durch Zentrifugieren fettfrei gemachter Milch gewonnen. Es bedarf aber langandauernder Injektionen, bis Präzipitine gebildet werden.

Als Methode der Einverleibung des Antigens bei Versuchstieren kommt praktisch nur die intravenöse, intraperitoneale und subkutane Injektion in Betracht.

Von den drei Methoden ist die erste die angreifendste, aber auch sicherste, die letzte diejenige, welche am langsamsten zum Ziel führt. Das Blut der Kaninchen vermag vermöge seiner natürlichen bakteriziden Eigenschaften etwa eingebrachte Mikroorganismen zu überwinden, auch das Peritoneum ist ziemlich widerstandsfähig, während das Unterhautzellgewebe eines natürlichen Schutzes entbehrt. Zudem werden inaktivierte Sera von der Subcutis aus nur schwer resorbiert und aktive Sera können Nekrosen verursachen. Trotzdem können über die zweckmäßigste Art der Vorbehandlung allgemeingültige Vorschriften nicht gemacht werden, da die Versuchstiere auch gegenüber verschiedenen Arten der Immunisierung je nach ihrer Individualität verschieden reagieren.

Ueber die Technik der Injektion siehe UHLENHUTH & WEIDANZ (l. c.).

Für die Beurteilung dessen, in welchen Zeitintervallen das Antigen dem Tierkörper zugeführt werden muß, ist es von Interesse, zu wissen, wie sich die Antikörperbildung in der Blutbahn abspielt. Nach den Untersuchungen von ROSTOSKI und von v. DUNGERN dauert die auf eine erste Injektion folgende Latenzperiode, während welcher keine Präzipitine gebildet werden, 4—5 Tage. Dann ist die Antikörperbildung nachweisbar, sie steigt, erreicht nach 2 Tagen ihr Maximum, bleibt auf dieser Höhe einige Zeit und fällt dann mehr oder weniger langsam. Erfolgt bei Kaninchen, welche bereits Präzipitine liefern, auf eine Erstinjektion eine Reinjektion, dann tritt zunächst innerhalb kurzer Zeit ein Abfall oder vollständiger Schwund der Antikörperbildung ein, sie erreicht nach 8 Tagen die Akme, die höher ist als nach der ersten Injektion, und fällt dann allmählich wieder. Nach den Untersuchungen von HINTZE ließ sich das einmal in einer Menge von 5 ccm eingespritzte Pferdeserum bis zum 12. Tage nachweisen, das Präzipitin trat zwischen dem 7. und 9. Tage auf, erreichte am 13. Tage sein Maximum und sank dann langsam ab. Nach Injektionen von Eidotter war das Antigen durch die Präzipitation 5 Tage lang nachweisbar, das Präzipitin trat am 4.—5. Tage auf. Es empfiehlt sich für die Praxis der Antiserumgewinnung, die Kaninchen in etwa 6- bis 8-tägigen Intervallen zu behandeln. Bei der subkutanen und intraperitonealen Injektion, bei welcher die Resorption langsam erfolgt, kann natürlich verhältnismäßig mehr Antigen verwendet werden als

bei der intravenösen, bei welcher die Injektionsflüssigkeit plötzlich der Blutbahn zugeführt wird. Außerdem ist zu beachten, daß nach den Untersuchungen von HAMBURGER und von REUSS verschiedene Eiweißarten, wie Milch, Eiklar, Sera, bezüglich der Ausscheidung und Präzipitinbildung ein verschiedenes Verhalten zeigen. Serum konnte durch die Präzipitinreaktion erheblich länger nachgewiesen werden als Milch und Eiklar.

Die Mengen des zuzuführenden Antigens werden zurzeit erheblich geringer bemessen als früher, wo man in der Annahme, durch Einspritzung reichlicher Eiweißmengen auch eine intensivere Antikörperbildung zu erzielen, Mengen von 50 ccm und darüber verwendete. Die Untersuchungen von UHLENHUTH, NUTTALL, STRUBE, BIONDI haben aber gezeigt, daß erheblich geringere Mengen ebenfalls zum Ziele führen. SCHUR konnte mit 0,004 g Eiweiß, OBERMAYER & PICK mit 0,02 g Eiweiß, welche im Laufe eines Monats injiziert waren, Präzipitine erzeugen. STEFFENHAGEN & SCHOENBURG haben nach 3maliger Injektion von je 0,5 ccm Serum hochwertige Rattenantisera hergestellt.

Nach dem Gesagten kann als Modus für die Gewinnung präzipitierender Sera ganz allgemein eine langsame und vorsichtige, die Individualität des Tieres berücksichtigende Vorbehandlung mit kleinen Mengen Antigen empfohlen werden. Wir spritzen neuerdings meistens 1,0—2,0 ccm Serum intravenös und wiederholen diese Einspritzung nach 6—8 Tagen; dann werden nach weiteren 6—8 Tagen 4—5 ccm intraperitoneal eingespritzt; die erste Probeentnahme findet 10—14 Tage nach der letzten Injektion statt.

Eine andere Methode ist die von FORNET & MÜLLER empfohlene Schnellimmunisierung. Sie bezweckt, den Tieren das zur Antikörperbildung notwendige artfremde Eiweiß auf einmal zuzuführen, auf diese Weise das Zusammentreffen von artfremdem Eiweiß mit den auf Grund vorheriger Injektionen gebildeten Reaktionsprodukten zu vermeiden und den dadurch bedingten Tod der Tiere an Ueberempfindlichkeit zu verhindern. Die Kaninchen erhalten z. B. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 5, 10 und 15 ccm Pferdemuskelsaft und werden am 12. Tage entblutet.

BONHOFF & TSUZUKI haben die Angaben von FORNET & MÜLLER bestätigt. Neuerdings berichten auch GAY & FITZGERALD darüber, daß sie innerhalb von 11 Tagen durch intravenöse Injektion kleiner Mengen von Pferdeserum an drei aufeinanderfolgenden Tagen präzipitierende Sera erhalten haben, die für die Praxis genügen. Die Vorteile der FORNETschen Methode würden, unter der Voraussetzung ihrer Brauchbarkeit, in der Schnelligkeit der Herstellung präzipitierender Antisera und der Ersparnis an Kaninchen bestehen. Bald nach Erscheinen der ersten Arbeit von FORNET & MÜLLER hat TROMMSDORFF im UHLENHUTHschen Laboratorium 5 Kaninchen genau nach der Vorschrift von FORNET & MÜLLER, gleichzeitig 3 Kaninchen zur Kontrolle statt mit Muskelpreßsaft mit Pferdeserum behandelt. Die zuletzt genannten Kaninchen lieferten nach 12 Tagen überhaupt keine Präzipitine, von den zuerst genannten 5 Tieren gingen 2 nach der ersten Injektion spontan zugrunde, eins lieferte nach 12 Tagen keine Präzipitine; bei Verwendung des den beiden anderen am 12. Tage entnommenen Serums war in einer Pferdeserumverdünnung von 1 : 10 eine schwache Trübung zu erkennen. FORNET hat dann in einer größeren Arbeit ausführliche Protokolle seiner Schnellimmunisierungsmethode gebracht und neuerdings auf deren Vorteile hingewiesen. Daraufhin wurden nochmal 10 Kaninchen in Versuch genommen, von diesen 6 Tiere entsprechend den Vorschriften FORNETS mit dem von ihm angegebenen Pferdefleischpreßsaft, 4 Tiere mit dem wässerigen Auszug aus Pferdefleisch behandelt. Auffällig war, daß die Hälfte der Versuchstiere

bald nach der letzten Injektion zugrunde ging, obwohl sehr kräftige Kaninchen ausgesucht waren. Von den überlebenden Tieren lieferten 2 schwachwertige Antisera, 3 keine Präzipitine. Da nicht auszuschließen war, daß der Tod der Tiere auf eine etwaige Toxizität des frisch gewonnenen Fleischsaftes zurückzuführen war, wurden in einer letzten Versuchsreihe 2 Kaninchen mit durch Kieselgurkerzen filtriertem Fleischsaft und zur Kontrolle 2 Kaninchen mit Pferdeserum nach der Schnellimmunisierungsmethode behandelt, alle 4 Tiere vom 12. Tage nach der letzten Injektion ab mit kleinen Serummengen nach unserer gewöhnlichen Methode in 6—8-tägigen Intervallen weiterbehandelt. In dieser Versuchsreihe ging kein Tier im Anschluß an die Schnellimmunisierung zugrunde, 3 lieferten am 12. Tage schwachwertige Antisera. Der Präzipitingehalt hob sich aber bei allen Tieren, nachdem sie in gewöhnlicher Weise weiterbehandelt wurden. Weitere Versuche wurden nicht mehr angestellt, da nach den Ergebnissen derselben die Schnellimmunisierung keinerlei Vorteile zu bieten scheint.

Die vorher gemachten Vorschläge einer langsamen nur intravenösen oder zuerst intravenösen, dann intraperitonealen Vorbehandlung schließen die Möglichkeit nicht aus, daß man auch auf anderem Wege, entweder nur intraperitoneal oder nur subkutan, mit größeren Mengen usw. ebenfalls zum Ziel kommen kann. Welche Methode man bevorzugt, hängt schließlich von der Erfahrung des einzelnen ab. Die Individualität der Tiere spielt dabei eine erhebliche Rolle.

Ein unerwünschter und allen Untersuchern bekannter Zwischenfall im Verlaufe der Vorbehandlung der Kaninchen ist der Tod der Tiere an Anaphylaxie infolge der wiederholten Eiweißinjektionen. Erfahrungsgemäß tritt dieser Zustand am häufigsten bei der dritten Einspritzung ein und betrifft meist die wertvollsten Tiere, welche bereits Präzipitine liefern.

Von der Tatsache ausgehend, daß bei sensibilisierten Meerschweinchen eine der intracardialen oder intravenösen Reinjektion vorausgehende subkutane Einverleibung minimaler Mengen der homologen Eiweißart den anaphylaktischen Shock aufzuheben oder zu vermindern vermag, haben wir eine Zeitlang bei den einmal vorbehandelten Kaninchen jeder der folgenden intravenösen oder intraperitonealen Reinjektionen, durchschnittlich 6 Stunden vorher, eine subkutane Injektion von 0,25—0,5 ccm desselben Serums in NaCl-Lösung verdünnt, vorausgeschickt und keine Todesfälle mehr beobachtet. Als wir dann diese Behandlungsweise bei 10 Kaninchen hintereinander systematisch zur Anwendung brachten, machten wir die Beobachtung, daß die Tiere alle am Leben blieben, daß aber keines derselben Präzipitine, auch nicht in Spuren, lieferte. Diese Erscheinung war auffällig, weil sich unter 10 in gewöhnlicher Weise vorbehandelten Kaninchen nach unseren Erfahrungen immer einzelne befinden, deren Serum Präzipitine enthält. Eine sichere Deutung kann diesem Befund nicht gegeben werden. Die Beobachtung verdient in größeren Versuchsreihen nachgeprüft zu werden.

Stryzowski hat die Frage untersucht, ob der Kaninchenorganismus bei gleichzeitiger Einspritzung von zwei oder mehreren Seris verschiedener Art auch ein zwei oder mehrere adäquate Präzipitine enthaltendes Antiserum liefert, ob die etwa erzeugten Präzipitine unter sich äquivalent und ebenso hochwertig sind, wie sie nach der Einspritzung eines einzigen Serums entstehen, und schließlich, ob derartige mehrwertige präzipitierende Antisera Aussicht auf praktische Anwendung haben. Stryzowski gelang es, bi-, tri- und tetravalente Antisera herzustellen, deren Fällungsvermögen ungleichwertig und für menschliches Eiweiß auffallenderweise am schwächsten war. Die Frage der praktischen Verwendbarkeit derartiger Sera bejaht

Stryzowski insofern, als er glaubt, daß sie zur schnelleren Orientierung bei der Blutdiagnose dienlich sein werden.

Nachdem die Kaninchen eine Zeitlang in der vorher geschilderten Weise behandelt sind, müssen durch eine Probeblutentnahme die präzipitierenden Eigenschaften des Serums festgestellt werden. Die Probeblutentnahme geschieht am einfachsten aus der Ohrarterie, eine solche aus der Femoralis (Kister & Wolff) ist umständlicher. Die in der Mitte des Ohres verlaufende, durch ihre Pulsation erkennbare Arterie wird durch einen heißen Tupfer, durch Xylol oder durch Beklopfen hyperämisch gemacht. Die Arterie wird mit der Schere möglichst peripher, um für spätere Untersuchungen Platz zu haben, angeschnitten und das Blut in einer Menge von 2—3 ccm in einem kleinen Zentrifugenglas aufgefangen.

In flachen Schalen aufgefangenes Blut scheidet reichlicher Serum ab (Nuttall); die Verwendung der Zentrifugenröhrchen hat aber den Vorteil, daß das Serum aus ihnen nach dem Absetzen und Zentrifugieren für die Titerstellung mit der Pipette direkt entnommen werden kann.

Die durchschnittene Arterie wird umstochen und unterbunden.

Nach den Untersuchungen von Uhlenhuth & Beumer soll die Probeentnahme nach der 3. Injektion erfolgen. Ist diese intravenös erfolgt, so liegt der Höhepunkt der Präzipitinbildung etwa am 8. Tage, bei intraperitonealer Injektion 2 Tage später.

Zur Bestimmung der Wertigkeit eines präzipitierenden Serums sind verschiedene Methoden angegeben. Wassermann und Schütze bezeichnen als „Normalpräzipitierungsserum" ein Serum, welches in einer Menge von 1 ccm mit einer Auflösung von 0,1 ccm defibriniertem Blut in 5 ccm NaCl-Lösung nach einem einstündigen Aufenthalt im Brutschrank bei 37° einen Niederschlag gibt. Ein solches Serum stellt eine „Präzipitierungseinheit" dar; ein zu prüfendes Serum, das in einer Menge von 0,1 ccm denselben Niederschlag gibt, ist ein „10-faches Normalpräzipitierungsserum". Das Antigen für die Titerbestimmung wird hergestellt, indem Leinwandläppchen in die NaCl-Lösung gebracht werden, an denen je 0,1 ccm flüssiges Blut angetrocknet ist.

In ähnlicher Weise setzt L. Michaelis zu konstanten Antigenmengen steigende Präzipitinmengen und drückt den Titer in einem Bruch aus, in dessen Zähler die Antigenmenge, im Nenner die kleinste Menge Präzipitins steht, welche eine Trübung hervorruft. Nuttall, Kraus, Hamburger, Ide messen die Höhe des Präzipitats, welches entsteht, wenn konstante Mengen präzipitierenden Serums und konstante Mengen präzipitabler Substanz zusammengebracht werden. Ein von Nuttall & Juchley für diese Zwecke konstruierter Apparat besteht im wesentlichen aus einer Serie gleichkalibrierter senkrecht aufzustellender Kapillarröhren in einem Holzgestell; in diesen wird das abgesetzte Präzipitat aus 0,1 ccm Antiserum mit 0,5 ccm einer 1-prozentigen homologen Serumverdünnung aufgesaugt und mit einem optischen Instrument gemessen. Die Untersuchungen mit dem Nuttallschen Apparat geben exakte wissenschaftliche Resultate; das Verfahren ist aber umständlich und zeitraubend.

Ueber die Einzelheiten siehe Uhlenhuth & Weidanz (l. c.).

Demgegenüber besitzt die Titerbestimmung nach UHLENHUTH & BEUMER, welche sich für die Wertmessung präzipitierender Antisera allgemein eingebürgert hat, den Vorzug großer Einfachheit. Sie beruht darauf, daß zu fallenden Antigenmengen (je 0,9 ccm fallender Serumverdünnungen von 1 Serum:1000 NaCl-Lösung bis zu 1:20000) konstante Mengen (je 0,1 ccm) präzipitierenden Serums zugesetzt werden. Man bezeichnet als Titer eines präzipitierenden Antiserums diejenige Verdünnung des Antigens, in welcher innerhalb 5 Minuten nach Zusatz des Antiserums noch eine deutliche Reaktion eintritt. Demnach würde ein präzipitierendes Pferdeantiserum, von dem 0,1 ccm mit 0,9 ccm einer Pferdeserumverdünnung von 1:20000 innerhalb 5 Minuten eine deutliche Trübung gibt, den Titer von 1:20000 haben. (Näheres s. UHLENHUTH & WEIDANZ, l. c.)

Mit der Hochwertigkeit eines Antiserums sind die Anforderungen an seine Brauchbarkeit aber noch nicht erschöpft. Ein brauchbares Antiserum muß nach den Forderungen UHLENHUTHS drei Bedingungen erfüllen: es muß klar, artspezifisch und hochwertig sein. Diesen Forderungen liegen langjährige Erfahrungen über die Eigentümlichkeit mancher Antisera zugrunde, welche nacheinander besprochen werden sollen.

Kaninchensera opaleszieren häufig. Die Opaleszenz ist nicht eine spezifische Eigenschaft präzipitierender Antisera, denn sie findet sich bei unvorbehandelten Kaninchen und vorbehandelten, welche keine Präzipitine liefern, ebenfalls. Sie ist bei präzipitierenden Seris deshalb besonders störend, weil nach Zusatz derselben zu klarem Antigen eine Trübung eintritt, welche einen positiven Ausfall der Reaktion vortäuscht. Nach der Abnahme und dem Absetzen des Serums im Zentrifugenröhrchen fällt die Opaleszenz zunächst kaum auf oder man nimmt beim Hineinblicken in das Glas einen eigenartigen irisierenden Glanz wahr; erst nach dem Zusatz zum Antigen oder zu physiologischer Kochsalzlösung wird sie deutlich. Bleiben die Reagenzgläschen längere Zeit stehen, so kann sich ebenso wie bei den Präzipitaten ein Bodensatz bilden. Die Opaleszenz des Serums hängt vielleicht mit der Verdauungstätigkeit des Tieres zusammen, denn man kann beobachten, daß sie bei einer erneuten Titerstellung verschwunden ist, wenn man das Tier 24 Stunden hat hungern lassen. Die Opaleszenz des Serums ist also kein dauernder Zustand beim lebenden Tier. Opaleszierende Sera abzunehmen, in der Erwartung, sie durch Filtration oder chemische Zusätze zu klären, ist zwecklos.

Die Prüfung der Artspezifität betrifft die bereits erörterte Eigenschaft mancher Antisera, besonders hochwertiger, auch in heterologen Eiweißlösungen eine Trübung zu verursachen. Diese heterologen Trübungen dürfen nicht mit den oben beschriebenen Verwandtschaftsreaktionen verwechselt werden. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Präzipitinreaktion erst in entsprechenden Verdünnungen des Antigens spezifisch ist. Die Kontrollen zur Feststellung etwaiger heterologer Trübungen werden demnach nach der Vorschrift von UHLENHUTH erst in einer Serumverdünnung von 1:1000 hergestellt.

LEERS hat mittels der Hemmung der spezifischen Reaktion durch Präzipitoidserum versucht, die heterologen Trübungen auszuschalten. Wie bekannt, verlieren Präzipitine durch Erhitzen auf 70° ihre

fällenden Eigenschaften und werden in Präzipitoide mit nur mehr bindenden Eigenschaften umgewandelt. Werden Antigene mit Präzipitoiden und dann mit Präzipitinen versetzt, tritt eine Hemmung der spezifischen Reaktion ein. Der praktischen Anwendung dieser Erscheinungen steht nach den eigenen Angaben von Leers die Unmöglichkeit entgegen, das Präzipitoid exakt zu dosieren. Wird davon zu wenig zugesetzt, wird die Reaktion nur verlangsamt und nicht gehindert, zuviel Präzipitoid kann unter Umständen auch die heterologe Reaktion hemmen.

Wenn für die Titerstellung Serum als Antigen nicht zur Verfügung steht, kann angetrocknetes Blut in folgender Weise verwendet werden: Erfahrungsgemäß ist festgestellt, daß eine Auflösung von eingetrocknetem Blut in physiologischer NaCl-Lösung in ihren Eiweißkonzentrationen einer Serumverdünnung von 1:1000 ungefähr dann entspricht, wenn die Salpetersäurekochprobe eine eben erkennbare Trübung ergibt. Man verfährt dabei in der Art, daß man eine konzentrierte Stammlösung herstellt, steigende Mengen derselben zu mehreren Reagenzgläsern mit gleichen Mengen NaCl-Lösungen so lange zusetzt und kleine Proben an der Hand der Salpetersäurekochprobe prüft, bis die vorgeschriebene Verdünnung gefunden ist. Eine andere Methode empfiehlt, mit einer Kapillarpipette Tropfen von je 0,05 ccm Blut auf Fließpapier oder Leinwandläppchen zu bringen und antrocknen zu lassen. Ein ausgeschnittenes Blutfleckchen mit 50 ccm NaCl-Lösung aufgelöst entspricht einer Blutlösung von 1:1000. Eine Sammlung derartiger Läppchen hat den Vorzug langer Haltbarkeit. Die Verwendung von Blutlösungen für die Titerbestimmung hat dagegen den Nachteil, daß die Anwesenheit des Blutfarbstoffes die Erkennung schwacher Trübungen erschwert (Uhlenhuth, Beumer, Hauser, Kister & Wolff) und das Hämoglobin unter Umständen auf den Ablauf der Reaktion hemmend wirken soll (Hauser). Serum ist reicher an Eiweiß und präzipitabler Substanz als die gleichen Mengen Blut. Die Titerstellung eines Antiserums an Serumverdünnungen ergibt also eine höhere Wertigkeit als an Blutverdünnungen (Schulz). Serum, das längere Zeit aufbewahrt ist, verliert anscheinend an präzipitabler Substanz; möglichst frisch entnommenes Serum eignet sich daher am besten als Antigen für die Titration.

Die von Uhlenhuth angegebene Methode der Titerstellung gestaltet sich nach dem vorher Gesagten demnach in folgender Weise:

Der hierfür notwendige Bestand an Glassachen und Instrumentarium ist derselbe wie derjenige bei der noch zu besprechenden eigentlichen biologischen Reaktion.

Das einfachste Reagenzglasgestell für vorliegenden Zweck ist das von Uhlenhuth & Beumer (Fig. 2 und 3). Es faßt 12 kleine Reagenzgläser von 0,9 cm Durchmesser und 11 cm Länge, welche in dem oberen Brett des Gestells frei hängen, so daß die Kuppe des Glases genau beobachtet werden kann. In dem Gestell von W. A. Schmidt haben die Reagenzgläschen eine aus massivem Glas bestehende verlängerte Kuppe, mit welcher sie in der unteren Querplatte des Gestells feststehen. Diese Vorrichtung gestattet es ebenfalls, daß die Bildung eines Präzipitats im Grunde des Glases genau beobachtet werden kann. Das Gestell von W. A. Schmidt ist außerdem mit einem weißen Blatt zur Aufzeichnung der Befunde versehen, die Reagenzgläser können mit gläsernen Kuppen zugedeckt werden, damit keine

Fliegen in die Röhrchen hineinfallen. Das von DÜRCK angegebene Gestell bezweckt, die Bildung des Präzipitats in der Weise deutlich zur Anschauung zu bringen, daß die Röhrchen in eine Wanne mit Zedernholzöl gebracht werden. Das FRIEDBERGERsche Gestell ist eine Modifikation des UHLENHUTH-BEUMERschen, die Reagenzgläschen sind kleiner als in diesem und hängen statt in einer Holzleiste in einem Drahtgeflecht. Von Glassachen werden außer den in bakteriologischen oder chemischen Laboratorien vorrätigen Erlenmeyerkolben, Reagenzgläsern etc. graduierte Pipetten mit 10 ccm und mit 1 ccm gebraucht. Statt der letzteren können auch Glaskapillaren verwendet werden, die unter Voraussetzung des Vorhandenseins einer Gebläselampe im Laboratorium vom Untersucher selbst hergestellt werden können. 6—8 Tropfen aus einer Kapillarpipette, durch Ausziehen eines Glasrohres von 5 mm Durchmesser hergestellt, entsprechen 0,1 ccm Flüssigkeit. Man kann aber auch diese Menge mit graduierter Pipette in eine Glasschale blasen und mit der Kapillarpipette aufsaugen, die letztere kalibrieren und für die Reaktion verwenden.

Für die Ausführung der Titerstellung werden in die ersten drei Röhrchen des UHLENHUTH-BEUMERschen Gestells je 0,9 ccm Verdünnungen des homologen Serums von 1:1000, 1:10 000 und 1:20 000, in das 4. und 5. Röhrchen je eine Verdünnung eines heterologen Serums 1:1000 und in das 6. Röhrchen 0,9 ccm physiologischer NaCl-Lösung eingefüllt. Die Wahl der heterologen Serumverdünnungen ist in das Belieben des Untersuchers gestellt, bei Austitrierung eines Menschenantiserums kann z. B. Pferde- und Schweineserum verwendet werden. Man kann die Zahl der Kontrollen auch vergrößern und statt zwei heterologer Sera deren mehrere auf Präzipitatbildung prüfen. Die Spezifitätsbestimmung würde dadurch an Genauigkeit gewinnen, im allgemeinen ist das aber nicht notwendig, denn ein Uebergreifen des Antiserums auf heterologe Eiweißarten pflegt sich bei der von UHLENHUTH vorgeschriebenen Beobachtungsdauer von 20 Minuten meistens auch bei Verwendung von nur zwei Kontrollen, wenn auch graduell verschieden, zur Genüge zu dokumentieren. Alle für die Titration zu verwendenden Glassachen und die NaCl-Lösung müssen sorgfältig sterilisiert sein.

Der Zusatz des Antiserums erfolgt in der Weise, daß man je 0,1 ccm vom Rande her den in dem Gestell hängenden Reagenzgläsern langsam zufügt. Das Gestell wird dabei mit der linken Hand zweckmäßig etwas schräg gehalten, die Spitze der mit der rechten Hand gehaltenen und mit dem Zeigefinger verschlossenen 1,0-ccm-Pipette wird senkrecht auf die unterhalb des Randes liegende Innenfläche des Reagenzglases aufgesetzt, durch Abheben des Zeigefingers wird die entsprechende Serummenge entleert (siehe Fig. 2). Das Antiserum läuft dann an der Wand des Reagenzglases langsam nach abwärts durch das Antigen hindurch und sammelt sich in der Kuppe, da es spezifisch schwerer ist als die NaCl-Verdünnung des Serums. Der Ablauf der Reaktion soll niemals bei direktem Einfall des Lichtes beobachtet werden, sondern nur in der Weise, daß hinter das Gestell ein schwarzer Pappschirm schräg gehalten wird (siehe Fig. 3).

Der Ablauf einer positiven Reaktion vollzieht sich in der Weise, daß an der Berührungsstelle zwischen Antiserum und Antigen zuerst ein schwacher, aber scharft begrenzter grauer Ring auftritt. Dieser nimmt an Intensität allmählich zu, dabei wird die Flüssigkeitsschicht unmittelbar unterhalb und oberhalb des Ringes auch etwas getrübt. Dann nimmt die Flüssigkeit in der Kuppe eine zuerst hauchartige, dann wolkige Trübung an, nach 10—30 Minuten ist das Präzipitat als flockiger Bodensatz ausgefallen. Bei negativem Ausfall der Reaktion ist das durch seinen gelblichen oder rötlichen Farbenton auffallende Antiserum in der Kuppe von der darüber be-

findlichen Serumverdünnung scharf abgesetzt, eine Trübung ist aber nicht erkennbar.



Fig. 2.

Bei der Uhlenhuthschen Titerstellung gibt nicht die Menge des gebildeten Präzipitats die Wertbestimmung des geprüften Antiserums, sondern der zeitliche Ablauf der Reaktion. Es empfiehlt sich also mit der Uhr in der Hand festzustellen, wann die Trübungen in den einzelnen Röhrchen aufgetreten sind. Ein brauchbares Antiserum darf zunächst in den beiden Kontrollröhrchen mit den heterologen Seris und dem letzten Röhrchen mit der NaCl-Lösung keine Spur einer Trübung hervorrufen. Die Verwendung eines Pferdeantiserums in der Nahrungsmittelkontrolle, das z. B. auf Schweineeiweiß übergreift, würde aus naheliegenden Gründen zu verhängnisvollen Irrtümern führen können, und trübe Antisera können, wie bereits auseinandergesetzt, positive Reaktionen vortäuschen. Die von Uhlenhuth für die Höhe der Wertigkeit eines Antiserums ausgearbeiteten Vorschriften besagen, daß in dem 1. Röhrchen (Serumverdünnung 1:1000) innerhalb einer Minute ein deutliches Präzipitat sich gebildet habe,



Fig. 3.

in dem 2. (1:10000) und 3. (1:20000) nach 3 bzw. 5 Minuten der Beginn der Trübung (siehe Fig. 4) zu erkennen sein muß.

In den Kontrollen darf innerhalb 20 Minuten eine Trübung nicht auftreten.

Von manchen Autoren wird sowohl bei der Austitrierung der Antisera als auch bei Anstellung der eigentlichen Reaktion statt der Unterschichtung eine Mischung von Antiserum und Antigen vorgenommen. Der positive Ausfall der Reaktion äußert sich alsdann in einer mehr oder weniger ausgesprochenen Trübung der gesamten Flüssigkeit. Es wird auch empfohlen, die das Antigen und Antiserum in Mischung enthaltenden Röhrchen in den 37°-Brutschrank zu stellen und den Ablauf der Reaktion erst zu beobachten, wenn die Röhrchen sich einige Zeit darin befunden haben. *Diese Methoden* sind nach *unseren Erfahrungen für die Praxis nicht brauchbar.*

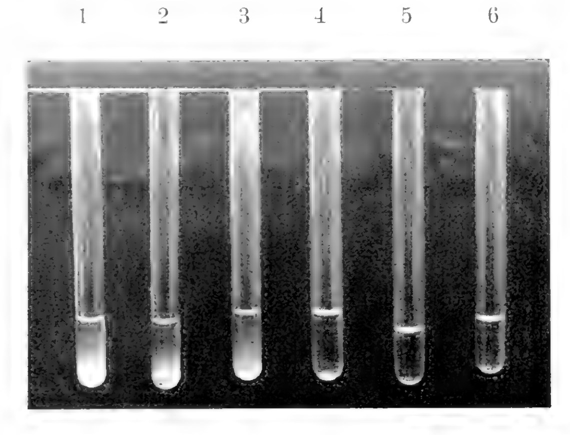


Fig. 4.

Ein abweichendes Verfahren ist bei der Titerstellung von *Laktoseris* und *Antieigelbseris* anzuwenden, sofern Hühnereigelb und gewöhnliche Milch als Antigen benutzt wird. Die Forderung, nur mit absolut klaren Lösungen zu arbeiten, kann dabei nicht erfüllt werden, weil Eigelb und Milch auch in Verdünnungen in 1:20000 NaCl-Lösung noch leicht getrübte Emulsionen darstellen. Man kann folgenden Weg einschlagen: Es werden Verdünnungen der Antigene hergestellt von 1:10 bis zu 1:20000 und darüber. Nach Zusatz des Antiserums (0,1 ccm) zu 0,9 ccm der Antigenverdünnung äußert sich ein positiver Befund in einem, dem Agglutinationsphänomen ähnlichen, flockigen Ausfall der präzipitablen Substanz. Die Röhrchen mit Zusatz von normalem Kaninchenserum zeigen kein derartiges Verhalten.

Wenn nach der Probeentnahme ein Antiserum bei der Titerstellung als hochwertig befunden wird, ist es zweckmäßig, das Tier zu entbluten. Da der Präzipitingehalt unter Umständen schon nach 24 Stunden erheblich abgenommen haben kann, empfiehlt es sich, die *definitive Blutabnahme* sofort vorzunehmen. Zu diesem Zweck werden nach Uhlenhuth bei dem chloroformierten Tier unter aseptischen Kautelen die Weichteile der Brust durchtrennt, der Brustkorb freigelegt, die vordere Brustwand entfernt und die großen Gefäße an der Herzbasis durchschnitten. Das Tier wird auf diese

Weise in die eigene Brusthöhle entblutet, das Blut mit sterilen Pipetten aufgesaugt und in Glaszylindern 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur aufgehoben, bis sich das Serum abgeschieden hat.

Siehe das Nähere bezüglich der Technik bei Uhlenhuth & Weidanz l. c.).

Eine andere Methode ist die fraktionierte Blutentnahme, durch welche die Gewinnung von möglichst viel Antiserum erreicht werden soll (Hauser, Leers u. a.). Das Tier wird, sobald es nach mehrmaliger Vorbehandlung ein hochwertiges Antiserum liefert, nicht getötet, sondern bei möglichst guter Pflege am Leben gelassen, nachdem ihm aus der Ohrarterie eine größere Menge Blut entnommen ist. Es wird mit kleinen Antigenmengen weiter behandelt; dann wird ihm wieder Blut abgenommen usf. Die fraktionierte Blutentnahme ist für das Tier schwächend, kann meist nur 4mal wiederholt werden und findet häufig ihr Ende dadurch, daß die Tiere keine Präzipitine mehr liefern (Leers, Barthe). Andere Autoren lassen die Kaninchen ebenfalls leben, setzen die Immunisierung fort und entnehmen je nach Bedarf das für eine Reaktion notwendige Quantum Blut (Merkel, Hauser, Gröning, Kister und Wolff). Die Entblutung ist, wenn das Serum hochwertig genug ist, wohl in jedem Falle ratsam, denn das Serum verliert unter Umständen im Tierkörper schnell seine Wertigkeit. In verschlossenen Gläsern aufbewahrte Antisera behalten häufig mehrere Jahre lang ihren Titer (Weidanz).

Die Aufbewahrung eines klaren und sterilen Antiserums hat früher anscheinend erhebliche Schwierigkeiten bereitet. Man hat daher entweder konservierende Zusätze gemacht oder das Serum in trockener Form aufbewahrt. Uhlenhuth selbst hat früher Karbolsäure oder Chloroform (Biondi) zugesetzt. Andere Zusätze sind Aethylalkohol und arsenige Säure (Löffler), Karbolkochsalzlösung, Diaphtherin (Schüller), Trikresol (Nuttall), Toluol, Xylol, Benzol, Chinosol, Sublimat u. a. (Schur). Grigorjew empfiehlt neuerdings zur Konservierung sowohl des für die Immunisierung der Kaninchen bestimmten menschlichen Blutserums als auch des von ihnen gewonnenen Antiserums 30-prozentigen Alkohol, der zu gleichen Volumteilen zugesetzt wird. Bei ganz frischem Material genügt auch der Zusatz von 20-prozentigem Alkohol. Die Flüssigkeiten wurden bei Zimmertemperatur gehalten und zeigten ein halbes Jahr lang keinerlei Verunreinigungen. Alle chemischen Agentien, besonders aber das Formalin (Marx, Merkel) schädigen die Antisera. Corin, Biondi, Jacobsthal, Stockis, v. Eisler trocknen das Serum im Exsikkator. Das Trockenserum soll Temperaturen von 130° aushalten (Biondi), löst sich aber schwer und nicht ganz klar (Uhlenhuth, Schüller). Ottolenghi, Jacobsthal, v. Eisler, Berestneff trocknen Serum auf Papier, Berestneff auf weißem Filtrierpapier, v. Eisler auf schwarzem Naturpapier.

Mengen von je 0,1 ccm Antiserum werden auf je 1 qcm große Stücke Papier gebracht und im Brutschrank getrocknet. Die Versendung derartigen Materials ist bequem (Kraus), es hält Temperaturen von 100° aus, muß aber dem Einfluß von Licht, Luft und Feuchtigkeit entzogen werden. Bei der Anstellung der Reaktion wird das Papier direkt in die Blut- oder Serumlösung hineingebracht, das schwarze Papier als Hintergrund im Reagenzglas macht

gleichzeitig den Eintritt der Trübung sichtbar. ELISABETH PETROFF fand, daß präzipitierende Sera, 54 Stunden lang in flüssiger Luft bei —190° aufbewahrt, ihre spezifischen Eigenschaften nicht verloren hatten.

Die Schwierigkeiten einer sterilen Aufbewahrung des Antiserums mögen zum Teil in der Unzulänglichkeit der Filtrationsapparate zu suchen sein. Diesem Mangel hilft eine von UHLENHUTH und WEIDANZ angegebene Modifikation des MAASSENschen Filtrationsapparates ab. Der Apparat besteht im Prinzip aus einer Berkefeldkerze und einer Saugflasche, aus welcher das Filtrat unter dem Schutz einer Glasglocke direkt in kleine Gläschen abgefüllt werden kann. Alle Teile sind gut sterilisierbar und einzeln zu ersetzen. Die Berkefeld-

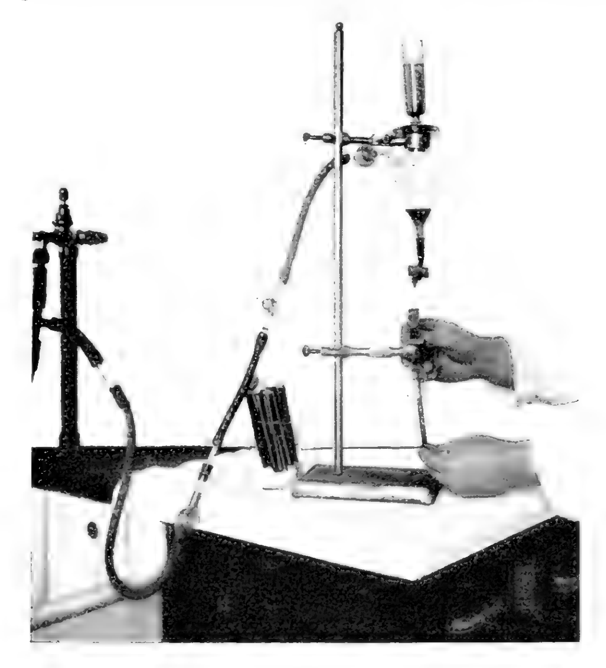


Fig. 5.

kerzen können nach Beendigung der Filtration durch umgekehrte Filtration von Resten des Antiserums befreit und auf diese Weise nach der Sterilisierung nochmals benutzt werden. Seit der Verwendung dieses Apparates sind uns Verunreinigungen des Antiserums, welche bei Anwendung des alten Filtrationsverfahrens nicht allzu selten waren, nicht mehr vorgekommen.

Ueber die Technik der Filtration siehe UHLENHUTH & WEIDANZ (l. c.).

Im Kaiserlichen Gesundheitsamt werden die hochwertigen, für die Abgabe nach auswärts bestimmten Antisera direkt nach der Filtration in braune Reagenzgläschen von 12,5 cm Länge und 0,7 cm Durchmesser in Mengen von 2,0 ccm abgefüllt. Die gefüllten Röhrchen werden sofort zugeschmolzen. In derselben Weise wird das Serum in den Sächsischen Serumwerken zubereitet und in den

Handel gebracht. Das Wiener serotherapeutische Institut gibt das Serum in auf schwarzem Papier angetrocknetem Zustande ab (s. oben).

Am kühlen Ort und vor Licht geschützt bewahren präzipitierende Antisera lange Zeit ihre Wertigkeit und Brauchbarkeit. Glänzende Auflagerungen auf der Oberfläche sind häufig durch Cholestearinkristalle verursacht. Trübungen in der Kuppe können auf Autopräzipitationen zurückgeführt werden, sie entstehen, wenn das Serum den Kaninchen abgenommen wurde, so lange noch freies Antigen in der Blutbahn kreiste (Weidanz). Der Bildung der Autopräzipitate wird vorgebeugt, wenn die Vorbehandlung der Tiere in der vorher beschriebenen Weise erfolgt. Serum mit Autopräzipitation kann an Wertigkeit abnehmen: es muß nach dem Zentrifugieren nochmals austitriert werden. Mitunter findet man bei sonst klarem Serum in den Röhrchen kleine Schimmelpilzwucherungen; derartiges Serum kann unbedenklich verwendet werden.

B. Anwendung des biologischen Verfahrens in der gerichtsärztlichen Praxis.

In der gerichtsärztlichen Praxis findet die Präzipitinmethode am häufigsten Anwendung bei der Blutdiagnose. Sie ist, wie gesagt, nur eine Eiweißdiagnose. Für die Feststellung, daß es sich um Blut und nicht etwa um andere eiweißhaltige Substanzen derselben Tierart handelt, sind daher außerdem die physikalischen, chemischen und biologischen Proben auf Blutfarbstoff bzw. seine Zersetzungsprodukte notwendig, auf die hier aber nicht eingegangen werden kann (s. Uhlenhuth & Weidanz).

Alle Glassachen und Lösungsmittel, welche für die Anstellung der Reaktion benötigt werden, müssen in trockener Hitze oder strömendem Dampf sterilisiert werden. Die Uhlenhuth-Beumerschen Reagenzgläser werden durch das häufige Auskochen und Sterilisieren brüchig und trübe; sie sollten also für die biologische Reaktion nicht zu häufig benutzt werden. Neue Gläser haben an der Kuppe infolge des Zuschmelzens häufig einen Ring, der bei Füllung des Röhrchens mit einer klaren Flüssigkeit eine Trübung vortäuschen kann. Die Röhrchen sollen vor der Benutzung also genau betrachtet werden.

Das Untersuchungsobjekt muß zunächst zum Zwecke der Auslaugung des etwa vorhandenen Bluteiweißes in eine Flüssigkeit gebracht werden.

Als Lösungsmittel sind versucht worden: gewöhnliches Leitungswasser (Uhlenhuth, Beumer), destilliertes Wasser und $^1/_{10}$ physiologische NaCl-Lösung (Strube), 0,1-prozentige Natriumbikarbonatlösung (Kratter). Bei Zusatz verschiedener Sera zu diesen Lösungsmitteln traten aber mehr oder weniger deutliche Trübungen ein. 1—2-prozentige Natriumbikarbonatlösungen, 2-prozentige Boraxlösungen, 1-prozentige Sodalösungen, Cyankalilösungen (Ziemke) blieben nach Zusatz von Serum klar, beim Kochen trat aber eine Ausfällung des Eiweißes nicht ein. Bei Zusatz des homologen Antiserums zu Eiweiß-, Soda- und Boraxlösungen trat eine Hemmung der Reaktion ein. Die Präzipitine wurden demnach durch Alkalien aufgelöst. Nach den Untersuchungen von W. A. Schmidt sind Natron- und Kalilauge zur Auflösung eingetrockneter Eiweißstoffe zu vermeiden, während Soda und Ammoniak unbedenklich angewendet werden können. Grigorjew extrahiert die Blutflecken mit verdünntem Alkohol (1:5), filtriert den rotbraun gefärbten alkoholischen Extrakt und läßt ihn in einem

Uhrschälchen verdunsten. Der Trockenrückstand wird in physiologischer NaCl-Lösung aufgelöst.

Wir möchten lediglich die physiologische NaCl-Lösung als Lösungsmittel empfehlen. Das verdächtige Material wird, je nachdem es einer festen Unterlage (Holz, Eisenteile etc.) anhaftet, abgekratzt oder ausgeschnitten und eventuell noch mechanisch zerkleinert und der Auslaugung mit NaCl-Lösung überlassen. Die Auslaugung ist von der Menge und Löslichkeit der Eiweißkörper abhängig; sie kann sehr bald beendet sein, aber auch 24 Stunden dauern. Im letzteren Fall wird die Flüssigkeit zum Zwecke der Verhinderung des Bakterienwachstums mit Chloroformzusatz in den Eisschrank gestellt. Es empfiehlt sich, die Gläser bei der Auslaugung ruhig stehen zu lassen und sie nicht zu schütteln, um möglichst klare Lösungen zu erhalten. Einen Hinweis darauf, daß Eiweiß in Lösung gegangen ist, kann die nach dem Schütteln eintretende Schaumbildung der Flüssigkeit geben. Gleichzeitig muß die Salpetersäurekochprobe angestellt werden. Da die Präzipitinreaktion, wie bereits mehrfach betont ist, nur in hohen Verdünnungen spezifisch ist, müssen Verdünnungen des verdächtigen Blutes hergestellt werden, die in ihrem Eiweißgehalt einer Serumverdünnung von etwa 1:1000 entsprechen. Das geschieht mit der Salpetersäurekochprobe (s. oben).

Die für die Reaktion zu benutzenden Auszüge müssen wasserklar sein; im allgemeinen empfiehlt es sich, sie bei Trübungen sofort zu filtrieren. Zur Klärung kann je nach dem Grad der Trübung Filtration durch gewöhnliches Fließpapier stattfinden. Auch Glasstaub (Nötel), gehärtetes Filtrierpapier nach Schleicher & Schüll, Trichter, welche über dem Filter mit gezupftem Filtrierpapier oder mit Asbest angefüllt sind, Büchnertrichter, welche eine 1—2 mm starke Schicht einer Lösung von ausgeglühter Kieselgur auf darunter liegendem angefeuchtetem Filtrierpapier enthalten (Uhlenhuth, Weidanz, Wedemann), schließlich Berkefeldkerzen sind geeignet. Bei kleinen Versuchsmengen bedient man sich mit Vorteil des von Uhlenhuth & Weidanz angegebenen Mikrofiltrierapparats. Dabei ist zu beachten, daß die zuletzt genannten Verfahren eine schärfere Filtration bedingen, infolgedessen aber auch mehr Eiweißkörper zurückhalten und die Flüssigkeit eiweißärmer machen. Am zweckmäßigsten wird so verfahren, daß die trüben Lösungen zuerst durch gewöhnliches Filtrierpapier filtriert und erst dann, wenn eine Klärung nicht eintritt, die anderen Methoden, soweit erforderlich, angewandt werden.

Außer der Untersuchungsflüssigkeit werden nach der Vorschrift von Uhlenhuth als Kontrollen noch eine Lösung derjenigen Blutart, deren Nachweis durch die Reaktion erbracht werden soll, Lösungen von 2 heterologen Blutarten und ein Auszug aus einer blutfreien Partie des Substrates verwendet, an dem das Untersuchungsmaterial haftete. Die Wahl der heterologen Blutproben ist belanglos, diejenigen von Tieren, welche eine Verwandtschaftsreaktion geben, sind nicht zu verwenden. Gesetzt den Fall, daß festgestellt werden soll, ob ein verdächtiger Fleck an einer Manschette Menschenblut ist oder nicht, müßten folgende Lösungen hergestellt werden: eine Lösung des verdächtigen Blutflecks, eine Lösung von sicherem Menschenblut, eine Lösung z. B. von Rinder- und Schweineblut, ein

Auszug aus einem Stück der Manschette, an welchem Flecken nicht vorhanden waren. Bezüglich des Eiweißgehalts und der Klarheit der Kontrollblutlösungen gilt dasselbe, was über die Behandlung der Untersuchungsflüssigkeit gesagt wurde. Das Lösungsmaterial kann der Sammlung angetrockneten Blutes in Substanz oder der mit angetrockneten abgemessenen kleinen Blutmengen versehenen Papierstückchen entnommen werden. Alle Lösungen müssen mit Lackmuspapier auf ihre Reaktion geprüft werden. Sie dürfen weder stark alkalisch noch stark sauer reagieren. Meist zeigen die Auszüge in der vorgeschriebenen Verdünnung von 1:1000 die richtige Reaktion. Alkalien lösen die Präzipitate auf (Tschistowitsch). Säuren verhindern die präzipitierende Wirkung oder wirken schon an sich eiweißfällend. Als Neutralisationsmittel kommen 0,1-prozentige Sodalösung, Magnesiumoxyd (W. A. Schmidt) und andere in Betracht. Die Notwendigkeit einer Neutralisierung betrifft eventuell auch die Auszüge aus dem Substrat. Holz, Baumrinden, Leder enthalten Säuren. Auszüge aus diesen Substanzen geben häufig mit Kaninchenesrum eine Trübung (Uhlenhuth, Dürck, Graham-Smith). An Holz, Stein, Gartenerde, Papier und den verschiedensten für die Untersuchung (Graham-Smith, Uhlenhuth, Ziemke) herangezogenen festen Substraten konnten Blutproben prompt erkannt werden. Es empfiehlt sich aber in jedem Fall, den Substratextrakt allein auf präzipitable Substanz zu untersuchen (Uhlenhuth, Wassermann).

Bei Verwendung der bei der Titration der Antisera beschriebenen Gestelle, Reagenzgläser und Pipetten gestaltet sich die Reaktion nach den Vorschriften Uhlenhuths im einzelnen folgendermaßen: In Röhrchen I und II wird die Untersuchungsflüssigkeit, in Röhrchen III die homologe, in Röhrchen IV und V je eine heterologe Blutlösung, in Röhrchen VI physiologische NaCl-Lösung, in Röhrchen VII Substratextrakt eingefüllt. Röhrchen II wird mit normalem Kaninchenserum, die übrigen Röhrchen werden mit spezifischem Antiserum in der bereits beschriebenen Weise unterschichtet. Als Antigenmenge hat sich in vielfachen Untersuchungen 0,9 ccm, als Immunserummenge 0,1 ccm als praktisch bewährt. Der Ablauf der Reaktion ist bei Abblendung des Lichts durch einen schwarzen Schirm zu beobachten. Für die Beurteilung gelten folgende Regeln: Röhrchen III, IV, V, VI geben den Maßstab für die Brauchbarkeit des verwendeten Antiserums ab. In Röhrchen III muß innerhalb 1 Minute eine deutliche Trübung eingetreten sein (Wertigkeit des Antiserums), Röhrchen IV und V (Spezifität) und ebenso Röhrchen VI (Klarheit) dürfen innerhalb 20 Minuten eine Reaktion bzw. Trübung nicht zeigen. Nach den Erfahrungen von Kraus geben normale Sera bestimmter Tierarten mit solchen anderer Tierarten bisweilen Niederschläge, welche er als normalerweise im Blutserum gesunder Organismen vorkommende Präzipitine zu deuten geneigt ist. In Röhrchen II muß also durch einen negativen Ausfall der Beweis erbracht werden, daß das normale Kaninchenserum nicht schon an sich eine Trübung hervorruft. Schließlich muß nach dem vorher Gesagten auch der Ausfall der Reaktion im Röhrchen VII ein negativer sein. Nur dann, wenn der Ablauf der Reaktion in den 6 Kontrollröhrchen in der eben dargelegten Weise sich abspielt, kann das Resultat im Röhrchen I, das bei positivem Ausfall

der Reaktion in gleicher Weise wie Röhrchen III eine Trübung zeigen muß, als sicheres gelten (siehe Fig. 6, Röhrchen VII mit Substratlösung ist fortgelassen).

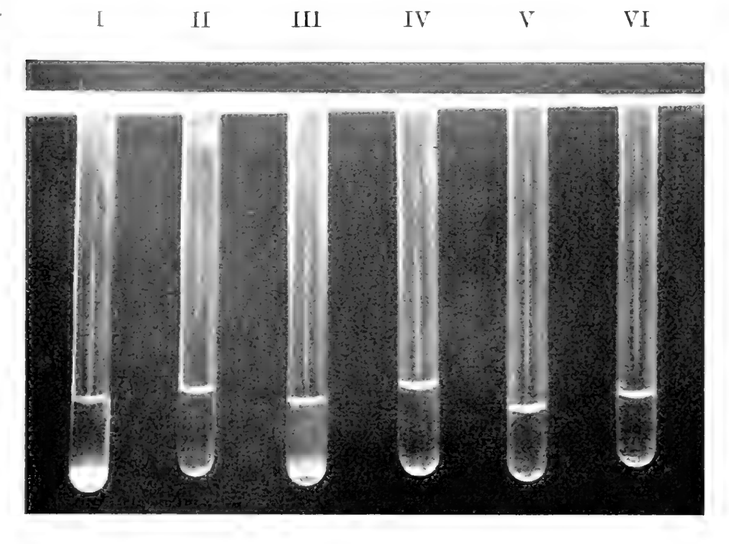


Fig. 6.

Für die Fälle, in denen nur winzige Blutspuren untersucht werden sollen, kann die Hausersche Kapillarmethode mit Erfolg angewendet werden. Sie wird mit ganz fein ausgezogenen Kapillarröhrchen ausgeführt, die durch Aufsaugen und Kochen in Wasser von den der Glaswand anhaftenden Ausscheidungen befreit und klar gemacht werden. Man läßt in diese durch Kapillarität zuerst die Auslaugungs- bzw. Kontrollflüssigkeit, dann behutsam das Antiserum bzw. das normale Kaninchenserum eintreten und verschließt mit Wachs. Die Zahl der Kontrollen und die Beurteilung des Befundes richtet sich nach dem vorher Gesagten. Carnwath hat die Hausersche Methode etwas modifiziert: er verwendet ein kleines Metallgestell mit Röhrchen von 2 mm Durchmesser und 6 cm Länge; in diese wird mit einem Kapillarröhrchen zuerst das Antiserum und dann die Untersuchungsflüssigkeit usw. (siehe Fig. 7) eingefüllt. Zur Erkennung und Einstellung des Eiweißgehaltes kocht Carnwath die Untersuchungsflüssigkeit in Kapillaren, bläst dieselbe auf einen Objektträger und setzt ein Tröpfchen Salpetersäure zu. Die Carnwathsche Methode läßt die Trübungen leichter erkennen, setzt aber doch das Vorhandensein von etwas mehr Untersuchungsflüssigkeit voraus als



Fig. 7.

die Hausersche Methode, für welche ein Tropfen zur Anstellung der Reaktion genügt. Der Carnwathschen Methode haben sich Uhlenhuth, Weidanz & Angeloff bei dem Nachweis der Herkunft von Blut in saugenden Insekten mit Erfolg bedient. Sie ist neuerdings auch von Galli-Valerio bei seinen Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Blut- und Eiereiweiß von Vögeln und Reptilien zur Anwendung gebracht. Die Reaktion kann auch auf dem Objektträger oder im hängenden Tropfen angestellt und ihr Ablauf mikroskopisch beobachtet werden (Robin, Grünbaum, Tschistovitsch, Tarchetti, Modica & Biondi). Diese letzte Methode ist zu minutiös, ihre Beurteilung setzt große Uebung voraus.

Eine Methode, die Spezifität und Deutlichkeit der biologischen Reaktion zu erhöhen, ist von Dehne angegeben.

Sie beruht auf dem Prinzip der von ihm so benannten „spezifischen Löslichkeit". Nach den bereits erwähnten Untersuchungen von Michaelis, v. Dungern, Rostoski, Eisenberg, Dean u. a. vermag ein Ueberschuß des homologen unverdünnten Antigens den Ablauf der Präzipitinreaktion in der Weise zu beeinflussen, daß eine Niederschlagsbildung überhaupt nicht zustande kommt, bzw. gehemmt oder eine durch Mischung von Präzipitin mit verdünntem homologen Antigen bereits entstandene Trübung verschwindet, wenn der Mischung nachträglich unverdünntes homologes Antigen im Ueberschuß zugesetzt wird. Dehne mischt je 2,0 ccm von Blutlösungen von ca. 1 : 1000 vom Menschen und verschiedenen Tieren mit je 0,1 ccm Menschenantiserum. Der Inhalt des Röhrchens, in welchem die spezifische Trübung eintritt, wird in 4 Teile geteilt, jeder Teil in ein Reagenzglas gefüllt. Diesen Röhrchen wird homologes Menschenserum, 2mal heterologes Serum und physiologische NaCl-Lösung zugesetzt. Nach $^1/_2$-stündigem Aufenthalt im Thermostaten und 24-stündiger Aufbewahrung der Röhrchen bei Zimmertemperatur zeigt sich, daß das Röhrchen mit Menschenserumzusatz klar ist, während in den anderen 3 Röhrchen ein Niederschlag vorhanden ist. Dehne empfiehlt diese Form der Reaktion, um bei positivem Ausfall der Uhlenhuthschen Reaktion der letzteren in der forensischen Praxis eine höhere Beweiskraft zu verleihen.

Die Dehnesche Modifikation hat eine praktische Bedeutung nicht gewonnen. Leers schließt aus seinen diesbezüglichen Nachprüfungen, daß die passende Dosierung des Ueberschusses an Normalserum schwierig sei, besonders bei Blutgemischen, weil jede Eiweißlösung im Ueberschuß bis zu einem gewissen Grade hemmend wirkt. Es fehlt auch in der Praxis jedes Bedürfnis nach einer derartigen Modifikation, wenn man sich an die oben angegebenen Vorschriften hält.

Während der positive Ausfall der biologischen Reaktion bei Anstellung der erforderlichen Kontrollen mit Sicherheit die Anwesenheit der homologen Blutart beweist, braucht der negative Ausfall nicht notwendigerweise dagegen zu sprechen, weil äußere Verhältnisse die Blutspur in einer Weise verändert haben können, daß präzipitable Substanz nicht mehr vorhanden ist. Dazu gehört zunächst das Alter des Untersuchungsmaterials. Die Angaben von v. Hansemann & Meyer, bei 3000 bis 5000 Jahre alten Mumien auf biologischem Wege ihre Herkunft bestimmt zu haben, würden dafür sprechen, daß die Präzipitinreaktion auch für sehr altes Untersuchungsmaterial noch ihre Wirksamkeit behält. Uhlenhuth, Beumer, W. A. Schmidt konnten dagegen in größeren Untersuchungsreihen bei mehrtausendjährigen, Uhlenhuth bei 300-jährigen Mumien Eiweiß mit der Präzipitinreaktion nicht mehr feststellen. Angetrocknete

Blutflecken konnten von UHLENHUTH noch nach 60 Jahren, von ZIEMKE nach 25 Jahren, von GRAHAM-SMITH & SANGER nach 30 Jahren, von BIONDI nach 15 Jahren identifiziert werden.

Die Hitze hat einen sehr verschiedenen Einfluß, je nachdem flüssiges oder angetrocknetes Blut ihr ausgesetzt war. Die als Schädlichkeitsgrenzen für flüssiges Blut angegebenen Temperaturen liegen zwischen 60 und 90° (W. A. SCHMIDT, MÜLLER, MEYERS, BORDET, SCHÜTZE, TSCHISTOWITSCH, EISENBERG, LECLAINCHE & VALLÉE, GRAHAM-SMITH u. a.). Als äußerste Hitzegrade, welche die präzipitablen Substanzen des angetrockneten Blutes noch ertragen, werden Temperaturen von 160° (FERRAI), 150° (LÖFFLER), 130—150° (W. A. SCHMIDT) angegeben.

Gefaultes Blut konnte noch nach 2 Jahren (UHLENHUTH & BEUMER), resp. nach 1 Jahr (GRAHAM-SMITH & SANGER), in zugeschmolzenem Glas aufbewahrtes faules Blut noch nach 10 Jahren identifiziert werden (UHLENHUTH, WEIDANZ und STRYZOWSKY). Die Reaktion mit gefaultem Blut macht deswegen häufig Schwierigkeiten, weil die Extrakte schwer zu klären sind. IPSEN berichtet über zwei kasuistische Fälle: einmal konnten Blutspuren an Laubmassen, die 7 Monate im Freien, zum Teil in der Schneeschmelze gelegen hatten, noch nachgewiesen werden, ein anderes Mal an blutbesudelter Erde nach Ablauf von 6 Wochen nicht mehr.

Die Kenntnis des Einflusses von Chemikalien auf die Untersuchungsobjekte ist deswegen von Wichtigkeit, weil Blutspritzer häufig nachträglich mit irgendwelchen Substanzen behandelt werden, um sie zu beseitigen. Die dabei angewandten Chemikalien bewirken im allgemeinen eine Veränderung der Eiweißkörper und können daher den Ablauf der Reaktion erheblich beeinträchtigen. Das gilt von starken Säuren, Alkalien und Antisepticis. Nach Untersuchungen von UHLENHUTH & BEUMER können Soda-, Borax-, Natrium bicarbonicum-Lösungen, bereits in geringer Konzentration zur Verdünnung des Antigens verwendet, eine Hemmung der Reaktion bewirken. Kalk scheint die präzipitable Substanz nicht zu schädigen (ZIEMKE), wirkt aber insofern störend, als er zu Antiserum (und Serum) zugesetzt, eine Trübung verursacht. Diese Trübung kann durch Zuführung von CO_2 und nachträgliche Filtration beseitigt werden (GRAHAM-SMITH). Auch konzentrierte Harnstofflösung (EISENBERG), Pepsin und Trypsin (MICHAELIS & OPPENHEIMER) wirken zerstörend auf die präzipitable Substanz, obwohl mit „peptisch angedautem Eiweiß", das keine Präzipitation mehr gab, bei Kaninchen noch Präzipitine erzeugt werden konnten. Von Antisepticis, welche nach den Angaben von GRAHAM-SMITH und NUTTALL in besonderem Maße auf den Ablauf der Reaktion schädigend einwirken können, sind unter anderem Formalin, Lysol, Silbernitrat, Sublimat zu nennen. Benzol, Chloroform, Aether scheinen dagegen unschädlich zu sein (UHLENHUTH & WEIDANZ). Die zerstörende Wirkung der genannten Stoffe wird dadurch erhöht, daß heiße Lösungen zum Auswaschen benutzt werden (LEERS), z. B. von Kaliseife. In gewöhnlichen, mit schwach alkalischer Seifenlösung hergestellten Blutwaschwässern konnte dagegen von UHLENHUTH dasjenige, welches Menschenblut enthielt, ohne Schwierigkeiten bestimmt werden. Der Nachweis von Blut, welches an den verschiedenartigsten Materialien angetrocknet war,

gelang noch nach mehreren Jahren (Uhlenhuth, Ziemke, Graham-Smith). Rostbildung scheint auf die präzipitable Substanz nachteilig einzuwirken. CO (Uhlenhuth, Ziemke) zerstört die präzipitable Substanz nicht. Nach den Untersuchungen von Doerr & Moldovan ist ultraviolettes Licht imstande, sowohl spezifische Eiweißkörper nativer Sera zu denaturieren, als auch bei Eiweißantiseris die präzipitierenden Eigenschaften zu zerstören. Wir erwähnen diese theoretisch sehr interessanten Untersuchungen, die in ähnlicher Weise auch von Jonesco-Mihaiesti & Baroni gemacht sind, obwohl sie für die praktische Ausführung der biologischen Eiweißdiagnose zurzeit keine Bedeutung haben.

Da getrocknetes Blut gegenüber den genannten Schädlichkeiten widerstandsfähiger ist als flüssiges, empfiehlt es sich, wenn am Tatort flüssiges Blut gefunden wird, Proben des letzteren mit Fließpapier aufzusaugen und statt des flüssigen Blutes dieses für die Untersuchung einzuschicken (Uhlenhuth).

Hie und da kommen in der forensischen Praxis Blutgemische zur Untersuchung, entweder wenn Blutspritzer nachträglich mit einer unverfänglichen Blutart bestrichen werden oder die Blutspritzer auf Kleidungsstücke geraten, welche schon vorher mit Blut besudelt waren, z. B. bei Metzgern. Praktische Versuche mit Mischungen mehrerer Blutsorten (Uhlenhuth, Beumer, Nuttall, Ziemke) haben gezeigt, daß jede der Blutarten nachweisbar war. Andererseits bestehen Beobachtungen von Halban & Landsteiner, Sachs & Bauer, L. Michaelis, Rostoski, Leers, daß bei Eiweißgemischen nur die stärker konzentrierte durch die Präzipitinreaktion nachweisbar sei oder daß die stärkere Eiweißlösung die Reaktion der schwächeren hemmt. Sachs & Bauer schlagen deshalb vor, zum Nachweis kleiner Eiweißmengen in Eiweißgemischen die Komplementbindungsmethode in Anwendung zu bringen, da sie auch für kleine Mengen des homologen Antigens sehr empfindlich sei. Die genannten Beobachtungen rechtfertigen die Forderung, möglichst hochwertige Antisera für solche Fälle zu verwenden.

Eine in ihrem biologischen Wesen begründete Beschränkung hat die Reaktion, wenn die Blutarten zweier verwandter Tiere unterschieden werden sollen. Die kreuzweise Immunisierung und die Absättigungsmethode können in der forensischen Praxis nur in bestimmten Fällen, wie oben auseinandergesetzt wurde, zur Anwendung kommen. Daher sollte das Gutachten über die Differenzierung einer Blutart in solchen Fällen mit einem Vorbehalt abgegeben werden, daß z. B. Menschenblut vorliegt, wenn Affenblut auszuschließen sei usw. (Uhlenhuth).

Ein auf der Präzipitinmethode beruhendes Verfahren zum quantitativen Blutnachweis ist von A. Schultz angegeben.

Er benutzte hierzu zwei konstant auftretende Eigenschaften der biologischen Reaktion, daß die Intensität der spezifischen Trübungen von dem jeweiligen Grade der Blutverdünnung abhängig ist, und daß sich der zeitliche Ablauf der Trübungen ebenfalls nach bestimmten Gesetzen vollzieht. Vorbedingung für die quantitative Bestimmung ist die Kenntnis der Wertigkeit des zur Verwendung kommenden spezifischen Serums. Zur Bestimmung derselben werden Blutverdünnungen hergestellt, z. B. 1:100, 1:200, 1:400, 1:600, 1:800, 1:1000, 1:2000, 1:4000, 1:6000, 1:8000, 1:10000, 1:12000, 1:16000, 1:20000 usw. Zu jeder dieser Verdünnungen kommt ein 10-prozentiger Zusatz des homologen Antiserums,

die einzelnen Röhrchen werden geschüttelt, der Beginn der spezifischen Trübungen bei den verschiedenen Konzentrationsgraden wird genau beobachtet. Auf diese Weise ist z. B. ermittelt worden, daß nach Zusatz des spezifischen Serums nach 30 Minuten bei der Verdünnung der Blutlösung von 1:10000 eine Trübung auftritt.

Nach dieser Vorprüfung wird das bluthaltige Material unter häufigem Umschütteln mit 0,6-prozentiger Kochsalzlösung 24 Stunden ausgelaugt. Von dem klar filtrierten Extrakte werden Verdünnungen in fallenden Mengen angelegt und mit je 10 Prozent des bei der Vorprüfung auf seine Wertigkeit geprüften Antiserums versetzt. Nach tüchtigem Durchschütteln wird der Beginn der Trübungen in den einzelnen Röhrchen schriftlich fixiert. Findet man nun beispielsweise in einem Röhrchen 30 Minuten nach dem Antiserumzusatz eine beginnende Trübung, so ist das ein Beweis dafür, daß man es auch hier mit einem Konzentrationsgrad von 1:10000 zu tun hat.

Für die Rechnung kommt dann folgendes in Betracht: Die Auslaugungsflüssigkeit besteht aus den in Lösung gegangenen spezifischen Blutbestandteilen, deren Menge ermittelt werden soll und die daher mit x bezeichnet wird, und der Kochsalzlösung, deren Menge bekannt ist und die mit k bezeichnet wird. Es verhält sich in der Auslaugungsflüssigkeit die Blutmenge zur Menge der Kochsalzlösung wie x:k. Wird jetzt ein abgemessenes Quantum dieser Auslaugungsflüssigkeit, z. B. 10 ccm, mit ebensoviel 0,6-prozentiger Kochsalzlösung gemischt, so ist nunmehr das Verhältnis der Blutmenge zur Kochsalzlösung wie x:2k. Ein abgemessenes Quantum dieses Gemisches wieder mit der gleichen Menge Kochsalzlösung zusammengebracht, gibt ein Verhältnis von x:4k. Ist nun die Konzentration einer in dieser Weise angelegten Verdünnung schließlich ermittelt — sagen wir in der mit x:200k bezeichneten Verdünnung — so läßt sich daraus der Wert für x selbst berechnen. Beträgt die Konzentration z. B. 1:10000, so verhält sich $1:10000 = x:200k$ oder $x = {}^1/_{50}k$, oder, wenn k 2500 ccm beträgt, $x = 50$.

Außer der Blutdiagnose kommt die Differenzierung von Knochenmaterial in der forensischen Praxis vor. Die kompakte Substanz der Knochen ist arm an Gefäßen, enthält wenig Eiweiß und präzipitable Substanz. Knochen, an denen Mark, Periost und Weichteile haften, eignen sich besser als Untersuchungsobjekte. Meistens sind die gerichtlichen Asservate irgendeinem Zerstörungsprozeß ausgesetzt, z. B. verbrannt, gebleicht oder durch Aufenthalt im Wasser ausgelaugt. Die Präzipitinreaktion gelingt im allgemeinen nur dann, wenn diese Zerstörungsprozesse nicht erhebliche waren (Beumer, Schütze, Steffenhagen & Clough). Für die Anstellung der Reaktion wird möglichst viel Untersuchungsmaterial mit einem Hammer zu Knochenmehl zerschlagen, das letztere mit Benzin oder Aether mehrfach gewaschen, das Pulver getrocknet und mit NaCl-Lösung ausgezogen (Steffenhagen & Clough). Die Technik der Reaktion ist dieselbe wie bei der Blutdiagnose.

Anhangsweise sei bemerkt, daß die Präzipitinreaktion schon häufig zur Entdeckung von Simulationen geführt hat, z. B. fingierter Albuminurie durch Zusatz von Hühnereiweiß zum Urin (Hadda, Igel, Wegner), oder fingierter Hämoptoe dadurch, daß die Bettwäsche von dem Kranken absichtlich mit fremden Blut begossen wurde (Uhlenhuth) usw. (s. die Gutachten bei Uhlenhuth).

C. Anwendung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens in der amtlichen Fleischbeschau und bei der Nahrungsmittelkontrolle.

Das biologische Eiweißdifferenzierungsverfahren kommt in der amtlichen Fleischbeschau weniger zur Erkennung frischen Fleisches, das nur in ganzen Tierkörpern in das Inland eingeführt werden

darf, als vielmehr zur Feststellung verbotswidriger Einfuhr von zubereitetem Einhuferfleisch und in der Nahrungsmittelkontrolle hauptsächlich zur Untersuchung von Fleischgemengen zur Anwendung. Für die Untersuchung nach der biologischen Methode kommen also in Betracht gesalzenes, geräuchertes, gepökeltes Fleisch, alle diese in der Auslandsfleischbeschau nach gesetzlicher Vorschrift in Stücken von mindestens 4 kg, ferner gefrorenes, ausgetrocknetes, gekochtes, gefaultes Fleisch, Hackfleisch, Würste und jede unter falscher Deklaration gehende Fleischbereitung. Die genannten Arten der Zubereitung bedingen je nach der Intensität und Dauer des Prozesses eine mehr oder weniger starke Denaturierung der Eiweißsubstanzen und damit der präzipitablen Substanz. Praktische Erfahrungen lehren, daß hier (Klostermann u. a.) in besonderen Grade die Erhitzung in Betracht kommt. Untersuchungen über die nach Erhitzung in Fleischstücken und Würsten auftretenden Temperaturen und deren Einfluß auf die Präzipitinreaktion sind von W. A. Schmidt, Weidanz, Borchmann, Fiehe, v. Riegler, Windmüller, Baier & Reuchlin u. a. angestellt.

Weidanz & Borchmann hatten noch eine positive Reaktion bei Pferdemettwürsten, die 1—2 Stunden bei 70—90° über offenem Feuer und darauf 6 Minuten lang in siedendem Wasser gebrüht waren. Die Untersuchung von gebratenem Fleisch gibt bessere Aussichten als diejenige von Suppenfleisch (Uhlenhuth, Weidanz). Das Wärmeleitungsvermögen gekochter Würste ist langsam (W. A. Schmidt); in der Mitte einer 4 cm dicken Wurst betrug die Temperatur nach 10 Minuten langem Kochen 68° und erst nach 25 Minuten 99—100°. Nach den Untersuchungen von W. A. Schmidt gab eine Stunde lang bei 90° erhitztes Serum mit einem gewöhnlichen Antiserum noch eine positive Reaktion. Uhlenhuth & Weidanz halten die Anwendung der biologischen Methode noch für aussichtsvoll, wenn die Temperatur im Inneren des Fleisches 60—70° nicht übersteigt. Auch nach Windmüller ist der Nachweis von Pferdefleisch durch Präzipitation zu erbringen, solange die Temperatur im Innern der Würste nicht 70° überschreitet. Diese Temperatur wird bei Würsten von 5 cm Durchmesser erst in 20 Minuten erreicht. Eine so lange Erhitzung kommt aber in der Praxis selten vor, da die Würste andernfalls an Wohlgeschmack verlieren würden.

Die bereits erwähnten Untersuchungen von Obermeyer & Pick, W. A. Schmidt, Fornet, mit auf 70° erhitztem Eiweiß Antikörper zu erzeugen, welche dieses besser präzipitieren als natives Eiweiß, ebenso die ausgezeichneten Untersuchungen von W. A. Schmidt mit einem durch Vorbehandlung der Kaninchen mit bei 70° erhitztem und durch Natronlauge alkalisiertem Eiweiß gewonnenen Präzipitin haben eine allgemeine praktische Verwertung noch nicht gefunden. Jedoch seien die wichtigsten Ergebnisse der Arbeiten von Schmidt hier in Kürze mitgeteilt.

Blutserum, welches zunächst 30 Minuten lang einer Temperatur von 70° ausgesetzt, dann nach Zusatz von verdünnter Natronlauge 15—20 Minuten lang weiter erhitzt worden ist, so daß es nicht mehr mit Nativ- und Hitzepräzipitin reagiert, erzeugt im Tierkörper ein „Hitze-Alkali-Präzipitin", welches mit folgenden Eigenschaften diesen Zweck erfüllt: Es reagiert sowohl mit der Injektionssubstanz, dem durch Hitze und Alkali denaturierten Serum, als auch mit Serum, welches nur erhitzt worden ist. Es reagiert mit 3 Stunden lang gekochtem, völlig unlöslichem Serum, welches durch Erwärmen mit $^1/_{10}$ normaler Natronlauge in Lösung gebracht (aufgeschlossen) worden ist. Da die Artspezifität durch die Alkalibehandlung keine Einbuße erleidet, stellt dieses Präzipitin ein sicheres Mittel dar — und zwar das bis jetzt einzige Mittel — zur Differenzierung von unlöslichem Eiweiß. Es reagiert nicht mit nativem Serum, doch wird

dieses reaktionsfähig, sobald es (auch in der Kälte) mit Natronlauge behandelt wird. Diese Aktivierung gegenüber Hitze-Alkali-Präzipitin erfolgt ungefähr mit derselben Geschwindigkeit, wie die gleichzeitig stattfindende Inaktivierung gegenüber Nativ-Präzipitin: sobald die Reaktionsfähigkeit des mit NaOH behandelten Serums mit Nativ-Präzipitin vollständig erloschen ist, reagiert es mit dem Hitze-Alkali-Präzipitin am kräftigsten.

Auf Grund der Eigenschaften der Injektionsflüssigkeit und des damit erzeugten Hitze-Alkali-Präzipitins nimmt SCHMIDT an, daß dieses aus zwei Präzipitinen besteht, von denen das eine vielleicht nur mit erhitztem, das andere mit durch NaOH verändertem Eiweiß reagiert und offenbar als Alkalialbuminat-Präzipitin anzusprechen ist. Doch reagiert das Präzipitin nur mit solchem Alkalialbuminat, welches durch einigermaßen vorsichtige Behandlung mit NaOH entstanden ist. Bei intensiverer Alkalieinwirkung verliert das Eiweiß diese Eigenschaft und ist dann auch unfähig, im Tierkörper Präzipitin zu bilden.

Versuche, durch mäßige Behandlung von erhitztem Fleischsaft mit NaOH ein ähnliches Präzipitin für Muskeleiweiß darzustellen, führten zu keinem befriedigenden Resultat. SCHMIDT glaubt aber, daß das mit Serumeiweiß erzeugte Hitze-Alkali-Präzipitin in den meisten Fällen der Praxis auch für die Differenzierung von erhitzten Fleischprodukten ausreichen wird, da diese ja gewöhnlich genügend Bluteiweiß enthalten.

Der durch die Pökelung des Fleisches verursachte hohe Kochsalzgehalt scheint an sich den Ablauf der Reaktion nicht erheblich zu hemmen, bedingt aber eine starke Auslaugung, so daß Eiweißlösungen in der notwendigen Konzentration häufig nicht mehr zu erhalten sind (UHLENHUTH, WEIDANZ).

Als Kochsalzmengen, bei deren Anwesenheit noch deutliche Reaktionen beobachtet sind, werden 15—16 Prozent angegeben (UHLENHUTH, WEIDANZ, SCHÜLLER). Es empfiehlt sich, gesalzenes Fleisch in physiologischer NaCl-Lösung oder destilliertem Wasser einer Auslaugung zu unterziehen.

Bei faulendem Fleisch nimmt die Auslaugungsfähigkeit mit zunehmender Fäulnis ab. In Untersuchungen über den Einfluß der Bodenbeschaffenheit auf Fleischproben, die in verschiedenen Bodenzusammensetzungen vergraben und der Fäulnis überlassen waren, fand LECLERQ, daß die Fäulnis und damit der Verlust der Präzipitabilität am langsamsten in einer Mischung von Sand und Kies, demnächst in Pflanzenerde, und am schnellsten in einem Boden eintrat, dem kohlensaurer Kalk zugesetzt war. Der hohe Bakteriengehalt faulenden Fleisches erschwert außerdem die Herstellung klarer Filtrate (UHLENHUTH, WEIDANZ). Das letztere gilt auch von sehr fettem Fleisch, dessen Auszug daher mit Vorteil zuerst mit Chloroform (UHLENHUTH) oder Aether (MIESSNER) behandelt wird. Ganz allgemein gilt die Forderung, auch bei weitgehender Veränderung der Eiweißsubstanzen die biologische Reaktion zu versuchen.

Die Ausführung der biologischen Reaktion in der Fleischbeschau und Nahrungsmittelkontrolle ist in ihren wissenschaftlichen Grundlagen dieselbe wie bei der Unterscheidung verschiedener Blutsorten und setzt hier wie dort absolute Sterilität der für die Ausführung der Reaktion notwendigen Glassachen und Instrumente, Klarheit und genügenden Eiweißgehalt der Untersuchungs- und Kontrollflüssigkeiten voraus (s. oben).

Die Dauer der Auslaugung des Untersuchungsmaterials in physiologischer NaCl-Lösung wird im allgemeinen länger währen müssen als bei Blutproben, da die vorher genannten Methoden der Zubereitung

die Eiweißsubstanzen mehr oder weniger verändern und eventuell nur geringe Mengen des Eiweißes unbeeinflußt lassen. Dafür steht meistens mehr Untersuchungsmaterial zur Verfügung als bei dem forensischen Blutnachweis. Die Ausführungsbestimmungen zum Fleischbeschaugesetz schreiben nach den Angaben Uhlenhuths vor, daß Muskelfleisch für die Untersuchung entnommen werden soll. In den Fällen, in denen auch nach mehrtägiger Auslaugung des Untersuchungsmaterials in NaCl-Lösung nicht genügend Eiweiß in Lösung gegangen ist, kann der von Uhlenhuth angegebene Kinotherm*) angewendet werden, ein Apparat, der, am Zapfhahn der Wasserleitung angebracht, das Untersuchungsmaterial in der Auslaugungsflüssigkeit bei bestimmter Temperatur andauernd schüttelt. Auch die Herstellung klarer Lösungen wird bisweilen größere Schwierigkeiten machen als bei der Blutdifferenzierung. Gerade bei der Klärung trüber Fleisch- und Wurstauszüge haben sich Uhlenhuth und Weidanz mit Vorteil der Filtration durch ausgeglühte Kieselgur (Büchnersche Trichter) bedient. Bei der bakteriellen Verunreinigung gefaulten Fleisches wird man auch damit nicht auskommen, sondern Berkefeldkerzenfiltration in Anwendung bringen müssen (Uhlenhuth, Weidanz). Untersuchungs- und Kontrollflüssigkeiten sollen in ihrem Eiweißgehalt einer Serumlösung von 1:1000 oder einer Muskelpreßsaftlösung von 1:300 entsprechen. Diese ist an dem Ausfall der Salpetersäure-Kochprobe zu erkennen (siehe Uhlenhuth und Weidanz l. c.).

Als Kontrolllösungen sind Auszüge aus sicherem Pferdefleisch und Auszüge aus zwei heterologen Eiweißarten, als welche nach dem Wortlaut der Ausführungsbestimmungen zum Fleischbeschaugesetz Auszüge aus Rind- und Schweinefleisch gewählt werden müssen, herzustellen.

Die Reaktion verläuft im einzelnen in folgender Weise: In Röhrchen I und II kommt Untersuchungsflüssigkeit, in Röhrchen III Auszug aus sicherem Pferdefleisch, in Röhrchen IV und V werden Auszüge aus sicherem Rind- und Schweinefleisch, in Röhrchen VI physiologische NaCl-Lösung eingefüllt. Röhrchen II wird dann mit normalem Kaninchenserum, die übrigen Röhrchen werden mit spezifischem Antiserum unterschichtet. Als Antigenmenge wird auch hier 0,9 ccm, als Immunserummenge 0,1 ccm verwendet. Voraussetzung für die Beurteilung des positiven oder negativen Ausfalls der Reaktion ist, daß von den 5 Kontrollen in Röhrchen III innerhalb einer Minute ein deutliches Präzipitat auftritt, die Röhrchen II, IV, V, VI dagegen klar bleiben. In Röhrchen I verläuft bei positivem Ausfall die Reaktion ähnlich wie in Röhrchen III. Der Gang und die Beurteilung der Reaktion sind beim biologischen Blutnachweis erörtert. Bei Wurstverfälschungen wird offenbar aus Rentabilitätsgründen Pferdefleisch nur in erheblichen Mengen zugesetzt werden. Die Reaktion in Röhrchen I wird daher bei positivem Ausfall immer deutlich sein und bald eintreten, obwohl Auszüge von Gemischen heterologer Eiweißarten zur Untersuchung kommen, deren Summe den Ausfall der Salpetersäurekochprobe bedingt. Immerhin wird man aus diesen Gründen möglichst hochwertige Antisera anwenden müssen. Ueber die technischen Einzelheiten siehe Uhlenhuth-Weidagz (l. c.).

*) Zu beziehen von F. & M. Lautenschläger, Berlin.

Bei der Untersuchung von Fettgewebe und Schmalz hat eine Untersuchung bezüglich der Herkunft nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn gleichzeitig auch Spuren von Eiweiß darin enthalten sind.

Das Fett wird daher zuerst mit erwärmtem Benzin oder Aether gelöst und abgegossen; der Rückstand kann der biologischen Reaktion unterzogen werden (Uhlenhuth, Beumer, Weidanz, Hüne, Fiehe). Gelbe Schmalzsorten sind unter Erhitzung hergestellt und bieten für ein Gelingen der Reaktion weniger Aussichten als die weißen Schmalzsorten (Hüne). Die Technik der Reaktion ist ebenso wie bei Untersuchungen von Pferdedärmen (Uhlenhuth, Weidanz, Borchmann, Müller) die vorher beschriebene.

Bei Anwendung der Uhlenhuthschen Technik können natürlich alle Fleischsorten und Fleischgemenge, die unter falscher Deklaration gehen, bezüglich ihrer Herkunft bestimmt werden. Yoshinaga konnte auf diese Weise Verfälschungen des in Japan öfters genossenen Schildkrötenfleisches (Clemmys japonica Grey) durch Fleisch von Trionyx japonicus Schlez und mit Froschfleisch feststellen. Mit Fischantiseris können die verschiedenen Fischsorten unterschieden werden (Neresheimer, Dunbar, Kodama). — Wallfischfleisch wird angeblich hie und da als Pökelfleisch eingeführt. Uns ist es nicht gelungen, mit Auszügen aus gepökeltem Wallfischfleisch Antisera herzustellen, so daß wir einschlägige Untersuchungen nicht vornehmen konnten.

Für die Nahrungsmittelkontrolle kommt ferner die Untersuchung von Eiweißnährpräparaten des Handels in Betracht.

Uhlenhuth hat die verschiedensten derartigen Präparate, Deyckes Alkalialbuminat, Nährstoff Heyden, Pepton Riedel, Kasein, Nutrose, Somatose, käufliche Serumpräparate geprüft. Wie aus den Arbeiten von Uhlenhuth, Ottolenghi, Galli-Valerio und Bornand, E. Emmerich hervorgeht, ist es möglich, mit Hilfe von Milch- bzw. Eiereiweiß-Antiseris die verschiedenen im Handel befindlichen Milch- bzw. Eierpräparate bis zu einem gewissen Grade zu kontrollieren. Uhlenhuth und Weidanz wiesen im Hämatogen Hommel und in käuflichem Hämoglobin Rindereiweiß nach. Ebenso wie v. Gruber & Horiuchi konnten sie feststellen, daß in dem Fleischsaft „Puro“, der aus Preßsaft von frischem Ochsenfleisch hergestellt sein sollte, kein lösliches Rindereiweiß enthalten ist, sondern daß das chemisch nachweisbare Eiweiß aus Hühnereiweiß besteht. Zu denselben Ergebnissen kam auch W. A. Schmidt.

Die Technik aller derartiger Untersuchungen ist dieselbe wie bei der Differenzierung des Bluteiweißes und beim Pferdefleischnachweis. Abweichend ist sie beim Nachweis verschiedener Milchsorten (Wassermann, Schütze, Uhlenhuth, Moro, Gengou) bzw. Käsesorten (Sion, Laptes) mit Lactoseris, ebenso von Backwaren mit Hühnereigelbantiseris (Uhlenhuth, Ottolenghi, Galli-Valerio, Emmerich), weil hier bzw. bei der Milch ganz klare Untersuchungsflüssigkeiten nicht zu erhalten sind. Der positive Ausfall der Reaktion macht sich hier in einer flockigen, dem Agglutinationsphänomen ähnlichen Trübung der Untersuchungsflüssigkeiten geltend, deren Intensität an Kontrollen mit Zusatz von normalem Kaninchenserum beurteilt werden muß. Die Einzelheiten sind bei der Austitrierung der Sera besprochen.

Einer Besprechung bedürfen schließlich noch die Methoden der biologischen Unterscheidung von Natur- und Kunsthonig. Präzipitierende Antisera gegen die im Honig enthaltenen Eiweißkörper haben Langer und ebenso Riegler hergestellt. Ein derartiges Verfahren erschien deshalb aussichtsreich, weil der natürliche Honig nach den Angaben von König zwischen 0,03 und 2,67 Prozent, im Mittel 1,42 Prozent Eiweiß enthält. Galli-Valerio und Bornand

fanden in neueren Untersuchungen bei Anwendung der KJELDAHLschen Methode zwischen 0,192 Prozent und 0,612 Prozent Eiweiß.

LANGER behandelte Kaninchen mit Eiweißlösungen, die er durch Dialysierung und Ausfällung mit Ammoniumsulfat aus dem Honig gewann, und fand, daß das Serum der Kaninchen mit Honiglösungen Präzipitate bildete. Zur Feststellung der Frage, ob die Eiweißkörper im Honig aus dem Pflanzenreiche oder aus der Biene stammen, wurden Kaninchen mit Honigeiweiß, Bienenextrakten und mit wässerigen Auszügen der Blüten und des Samens der Honigpflanzen immunisiert. Honigeiweißlösungen wurden durch Bienenextraktimmunserum präzipitiert, ebenso die wässerigen Extrakte von Köpfen und Bruststücken frisch getöteter Bienen und Futtersaftverdünnungen durch Honigeiweißimmunsera. Wässerige Extrakte von Blüten und Samen von Honigpflanzen wurden durch Honigeiweiß- und Bienenextraktimmunsera niemals präzipitiert. Dagegen gab Bienenextraktimmunserum eine positive Reaktion mit einem Fütterungshonig, der durch künstliche Fütterung von Bienen mit Rohrzuckerlösungen gewonnen wurde. Ein von der Erdhummel stammender Honig wurde von Bienenimmunserum nicht präzipitiert, Biene und Erdhummel scheinen also verschiedene Tierarten zu sein. GALLI-VALERIO und BORNAND haben die Befunde LANGERS nachgeprüft und bei Anwendung einer etwas verbesserten Technik für die Immunisierung der Kaninchen folgendes gefunden: Mit Honigeiweiß hergestellte Antisera präzipitieren Honigeiweiß, auch wenn es bei Verfälschungen nur in geringen Mengen vorhanden ist, den Extrakt von Bienen und Hummeln (bourdon), Melasse (mélasse) dagegen nicht. Präzipitierende Sera mit Bienenextrakt hergestellt, präzipitieren diesen und Honigeiweiß, aber nicht den Extrakt von Hummeln. Nach diesen Untersuchungsergebnissen würden Honige, welche nicht von Bienen stammen, durch den negativen Ausfall der Präzipitation mit Honigeiweiß- und Bienenantiseris als solche zu erkennen sein. WALTHER hat neuerdings für die Untersuchung von Natur- und Kunsthonig auch die Komplementbindungsmethode herangezogen und gefunden, daß ein mit Naturhonig hergestelltes Antiserum nur mit Naturhonig und nicht mit Kunsthonig Komplement bindet. SCHÜTZE machte gleichzeitig ebenfalls Komplementbindungsversuche und kam zu demselben Resultat. Das für diese Versuche verwendete Antiserum gegen Naturhonig gab mit Naturhonig eine Präzipitation, während das gleiche Antiserum mit Kunsthonig keine einwandsfreie Niederschlagsbildung bewirkte.

Eine praktische Bedeutung kommt den Untersuchungen LANGERS deshalb zu, weil er beobachtet hat, daß Bienenhoniglösungen mit Antihonigserum quantitativ stärkere Präzipitate geben als Mischungen aus Bienen- und Kunsthonig, und daß aus der genauen Beobachtung der Menge des Präzipitats ein Schluß auf die Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials gezogen werden kann. Die Methode der Herstellung der Antigene und ebenso die Immunisierung der Kaninchen ist anscheinend schwierig.

Die Nachprüfung dieser Angaben ist durch die eingehenden Untersuchungen von THÖNI erfolgt. THÖNI hat auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse ein Verfahren für serologische Honiguntersuchungen ausgearbeitet.

Die Prüfung von 90 Honigproben und Zuckerarten mittels der quantitativen Präzipitinreaktion mit Antihonigserum ergab, daß

1) bei Zuckerarten kein Präzipitat auftrat;

2) Kunsthonige entweder wie Zuckerarten sich verhielten, oder, wo Niederschläge konstatiert wurden, dies nur bei 10-, resp. 15-prozentigen Lösungen der Fall war und nur in sehr kleinen Mengen;

3) bei echten Bienenhonigen die mit dem gleichen Antihonigserum ermittelten Schichthöhen der Präzipitate nur innerhalb kleiner Grenzen schwankten und stets auch bei 1-prozentigen Lösungen noch ein deutlich sichtbares Präzipitat gebildet wurde:

4) bei „Mischhonigen“ aus echtem Bienenhonig und Kunsthonig die Präzipitatsäulchen entsprechend der Abnahme des Bienenhonigs in der Mischung kleiner ausfielen;

5) Fütterungshonige deutlich geringere Präzipitatmengen ergaben, als echte reine Bienenhonige;

6) bei gärenden Honigproben die Mengen des gebildeten Präzipitates, verglichen mit denjenigen, die bei echten Naturhonigen erhalten wurden, nicht abnahmen.

Das von THÖNI ausgearbeitete Verfahren verläuft so, daß die Wirksamkeit eines bestimmten Antihonigserums an 1-prozentigen, 2-prozentigen und 10-prozentigen Lösungen sicheren Bienenhonigs geprüft, dann Mischungen desselben Antiserums mit 1-prozentigen, 2-prozentigen und 10-prozentigen Lösungen des Untersuchungsmaterials in gleichen Mengen wie bei der Vorprüfung hergestellt, und schließlich die bei der Vorprüfung und der eigentlichen Reaktion entstandenen Präzipitatmengen miteinander verglichen werden. Gleiche oder größere Präzipitatquanta bei dem Untersuchungsmaterial im Vergleich zu dem Präzipitat des Kontrollhonigs lassen auf Echtheit des Untersuchungshonigs schließen, wesentlich kleinere Präzipitatmengen des Prüfungsmaterials, als sie bei dem Kontrollhonig auftraten, deuten auf Mischung von Bienenhonig mit Kunsthonig hin, während das gänzliche Fehlen oder das Vorkommen sehr kleiner Mengen nur in der 10-prozentigen Lösung des Untersuchungsmaterials auf Kunsthonig oder solchen Honig hinweist, dessen Eiweißstoffe zerstört worden sind. Bei der Gewinnung von Bienenhonig kommt aber eine Schädigung oder Vernichtung der Eiweißstoffe nicht vor. Ob die biologische Methode der Honiguntersuchung, die auch noch mit auf 70° erhitztem Honig gelingt, für die Praxis brauchbar ist, werden weitere Nachprüfungen und Erfahrungen lehren müssen.

Versuche, die im Handel vorkommenden Olivenölverfälschungen mittels der Präzipitinmethode zu erkennen (LONDINI), können in der Praxis kaum als aussichtsreich bezeichnet werden. Dafür, daß Fette Präzipitine zu bilden vermögen, hat sich bisher kein sicherer Anhaltspunkt ergeben. Wenn nach Vorbehandlung von Kaninchen mit verschiedenen Oelen Präzipitationsvorgänge der gewonnenen Antisera mit den wässerigen Auszügen aus den Oelen beobachtet worden sind, ist diese Erscheinung wohl damit zu erklären, daß die Oele auch geringe Mengen von Eiweiß enthalten haben. Mit Hilfe der Anaphylaxiereaktion gelang es auf Grund dieser Tatsache UHLENHUTH, HAENDEL und SCHERN, die Provenienz nativer Oele und Fette (Schmalz etc.) festzustellen (s. das einschlägige Kapitel dieses Handbuchs).

Literatur.

ADLER, O., & R., Ueber das Verhalten gewisser organischer Verbindungen gegenüber Blut, mit besonderer Berücksichtigung des Nachweises von Blut. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 41, **1904**.

ALKAN, R., Ueber den Einfluß der Salzkonzentration auf die Präzipitinreaktion. Diss. Würzburg **1903**.

ALLERS, RUDOLF, Die Anwendung und Bedeutung der Immunitätsforschung in der Psychiatrie. Zeitschr. f. Chemotherap., Ref., Jahrg. 1, S. 986, **1912**.

DE ANGELIS, GIOVANNI, Sul potere antigeno di alcuni colori vegetati. Ann. ig. sperim., Vol. 19, 33—50, **1909**. Ref. in Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap., Ref., **1909**, Nr. 610.

ARTHUS & VANSTEENBERGHE, Compt. rend. de la soc. de Biol., **1902**, Nr. 8.

Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1.
— Note on the origin of urine albumin. Lancet, 6. Sept. **1902**.

Ascoli, A., Isoagglutination und Isolysine menschlicher Blutsera. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 31, S. 1229.
— Sul' passagio delle precipitine da madre al feto. Atti del congr. internaz. di ost. e gin., Roma **1903**.
— Grundriß der Serologie. Wien und Leipzig, Josef Šafář, **1912**.

Ascoli, M., Ueber den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiß. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 10.
— Zur Kenntnis der Präzipitinwirkung und der Eiweißkörper des Blutserums. Ebenda, **1902**, Nr. 34.
— Neue Tatsachen und neue Ausblicke in der Lehre der Ernährung. Ebenda, **1903**, Nr. 5.
— Passiert Eiweiß die placentare Scheidewand? Zeitschr. f. physiol. Chemie, Nr. 36, S. 498.

Ascoli, M., & Bonefanti, A., Weitere Untersuchungen über alimentäre Albuminurie. Atti del congr. internaz. di ost. e gin., Roma **1903**, Nr. 41.

Ascoli, M., & Vigano, L., Zur Kenntnis der Resorption der Eiweißkörper. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 39, Heft 3 u. 4, **1903**.

Aspelin, Ueber den Nachweis von Menschenblut in suspekten Flecken. Hygiea, Bd. 8, 801, **1905**.

Austin, Limitation of the Uhlenhuth test for the differentiation of human blood. Boston med. and surg. journ., Vol. 118, 279—281.

Azuma, T., Beiträge zum Studium der präzipitierenden Eigenschaften pflanzlicher Antigene. (Pathol.-Bakt. Inst. Osaka), Diss. **1910**. Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Bd. 3, Heft 11, Nr. 1857, **1911**.

Baier, E., & Reuchlin, E., Ueber den Nachweis von Pferdefleisch mittels des biologischen Verfahrens. Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel, Bd. 15, Heft 9, **1908**.

Balthazard, V., La réaction précipitante des sérums en médecine légale. Gaz. des hôpit., 31. März **1905**, p. 363.

Balthazard-Bouchard, Identification d'une empreinte de main ensanglantée sur un drap. Compt. rend. des séanc. de l'acad. des scienc., Paris **1908**.

Barikine, W., Contribution à l'étude sur la conglutination du précipité spécifique. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 56, Heft 2, S. 150, **1910**.

Barthe, Le diagnose de sang humain par la réaction Bordet-Uhlenhuth. Fol. haematol., II, 332, **1905**. Bull. soc. physiol. Bordeaux, **1902**, p. 47, 87—289; **1903**, p. 201. Gaz. hebd. des scienc. méd. de Bordeaux, **1903**, p. 401.

Barnes, Lancet, Nr. 4460.

Bastero Lerga, J., Procedimento biologico para el Reconocimento Médico-legal del origen de las Manchas de Sangre. M. Escar, Zaragoza **1902**.

Batelli, Fol. haematol., Vol. 2, **1905**.
— L'anaphylaxie vis-à-vis des globules sanguins chez les animaux immunisés. Soc. de Biol., T. 58, 450, 11. März **1905**.

Bauer, Zur Biologie des Colostrums. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 38.
— Ueber die biologische Differenzierung von Körperflüssigkeiten. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap., Bd. 7, Heft 2, **1909**.
— Ueber die Spezifität der biologischen Eiweißdifferenzierung. Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exper. Therap. zu Frankfurt, **1907**, Heft 3.
— Verh. deutsch. Naturf. u. Aerzte, **1909**.
— Ueber den Artcharakter der Milcheiweißkörper. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 18.

Bauer & Engel, Biochem. Zeitschr., Bd. 31, Heft 1 und 2, **1911** und Bd. 42, S. 391, **1912**.

Bauereisen, Habilitationsschr., **1910**; Arch. f. Gyn., Bd. 90, Heft 2.

Behre, A., Der Nachweis von Pferdefleisch in der Wurst. Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel, Bd. 15, Heft 9, **1908**.

Beljaeff, Ueber die Bedingungen der Bildung spez. Krausscher Niederschläge. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32.

Benjamin & Sluka, Antikörperbildung nach experimenteller Schädigung des hämatopoëtischen Systems durch Röntgenstrahlen. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 21, 311—313, 5. März **1908**.

Bening, K. W., Einige Worte zur Ausführung der Uhlenhuthschen Probe. Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., II. Teil, Bd. 4, H. 1, S. 120.

Berestneff, Russ. Wratsch, **1905**, Nr. 22.

Bernard, L., Debré, R., & Porak, R., Sur la présence de l'albumine héterogène dans le sang circulant après l'injection intrarectale de sérum equin. Compt. rend. soc. Biol., T. 72, Nr. 27, **1912**.

— — — Sur la formation de précipitines chez l'homme après l'injection intrarectale de sérum équin. Ebenda, T. 72, Nr. 26, **1912**.

— — — Sur la présence d'albumine héterogène dans le sang circulant après l'ingestion de viande crue. Ebenda, T. 72, Nr. 25, **1912**.

Bermbach, Zur Serumdiagnose des Carcinoms. Med. Klinik, **1906**, Nr. 12.

Bertarelli, Die Verwendung der biologischen Methode zur Auffindung und Diagnose der Hülsenfruchtmehle, mit besonderer Berücksichtigung der Wicke. Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 11, Heft 38, **1903**.

— Untersuchung über die Zubereitung von Koagulinen auf gastrischem Wege. Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, Heft 5, **1909**.

Bettencourt, La réaction Bordet-Gengou est-elle valable pour le diagnostic du kyste hydatique? Archivos d. Camara Pestana, T. 2, Fasc. 3, p. 361, Mai **1909**; Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Ref., 1909, Nr. 855.

Beumer, Die Untersuchung der Menschen- und Tierknochen auf biol. Wege. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1902**, H. 23.

— Verhandl. d. Ver. deutscher Naturforscher u. Aerzte, Breslau, 19. Sept. **1903**.

Binda, Sulla diagnosi specifica del sangue. Giornale di med. legale, **1901**.

Biondi, Beitrag zum Studium der biol. Methode für die spez. Diagnose des Blutes. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätsw., 3. Folge, Bd. 23, **1902**.

Bierbaum, K., Der Nachweis von Bestandteilen des Ricinussamens in Futtermitteln mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode. Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. d. Haustiere, Bd. 12, 351—371, **1912**.

Birchmore, The identification of the blood of individuals. New York med. journ., **1900**, Nr. 10.

Bonhoff & Tsuzuki, Ueber die Schnellimmunisierungsmethode von Fornet-Müller. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, 180, **1910**.

Borchmann, K., Notwendigkeit der Untersuchung von mit Pferde-, Hunde-, Hirsch-, Renntierfleisch usw. verfälschten Fleisch- und Wurstwaren mittels der sog. biol. Methode durch Tierärzte. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 16. Jahrg., H. 3, **1906**.

— siehe Weidanz.

— Biologische Kurse: Berliner tierärztl. Wochenschr., **1902**, Nr. 2

Bordet, Sur l'agglutination et dissolution des globules rouges. Ann. Pasteur **1899**.

— Les sérums hémolytiques, leur antitoxins et les théories des sérums cytolytiques. Ebenda, **1900**.

— Bull. soc. royal sc. méd. et nat. Bruxelles, T. 59, p. 174—176.

Börnstein, Beitrag zur Frage der cytotoxischen Entstehung des subkapsulären Altersstaares. Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 21, H. 6.

Brezina, Ueber die Spezifität des Kotes und die Unterscheidung verschiedener Kotarten auf biologischem Wege. Wiener klin. Wochenschr., **1907**, p. 650.

Brezina & Ranzi, Präzipitogene des Kotes und der Ausscheidungen sowie der zelligen Auskleidung des Magendarmtraktus. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Bd. 4, **1909**.

— — Zur biologischen Untersuchung des Kotes. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, S. 1524.

Bruck, C., Zur forensischen Verwertbarkeit und Kenntnis des Wesens der Komplementbindung. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 47.

Bruck, C., Die biologische Differenzierung von Affenarten und menschlichen Rassen durch spezifische Blutreaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, H. 26, p. 793.

Butza, Un nouveau moyen pratique pour distinguer le sang de l'homme. Compt. rend. soc. de Biol., T. 54, p. 406—407, April **1902**; Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1903**, Nr. 13.

Camus, Spécificité et condition d'action des précipitines. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1901**.

Cantacuzène, Sur l'origine des précipitines. Soc. de Biol., T. 63, **1907**.

— Sur la formation de substances précipitantes pour le sérum chez des lapins qui ont reçu une injection d'aleurone dans le péritoine. Soc. de Biol., T. 63, 429, **1907**.

— Apparition de précipitines dans le sang consecutivement à l'insolation de sérum normal par la voie stomachale. Soc. de Biol., T. 63, Nr. 29, **1907**, Oct.

— Recherches sur l'origine des précipitines. Ann. de l'inst. Pasteur, **1908**, 1.

Capogroski, Isoagglutinine et isolisine del siero umano. Ann. d'igiene sperim., **1903**.

Carl, Walther, Ein neues Verfahren zur Unterscheidung von Natur- und Kunsthonig. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Bd. 4, H. 5, S. 700, **1910**.

Carnwath, Zur Technik der Untersuchung kleinster Blutspuren. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 27, H. 2, **1907**.

Carrara, M., Sulla diagnosi specifica di sangue umano. L'arte med., **1901**. Nr. 33 u. 34.

— Siero precipitante specifico per il sangue ottenuto mediante inezioni di nucleoproteidi. Rivista critica di clin. med., Vol. 3, Nr. 37, **1902**.

— Di un nuovo metodo par la diagnosi specifica di sangue umano. Arch. di psych. med. legale e anthrop. crim., Vol. 25, fasc. 3, **1904**.

Castaigne & Bathery, Compt. rend. soc. de Biol., **1902**, p. 568.

Castellani, Some experiments on the precipitins. Lancet, 28. Juni **1902**.

Castronuovo, Sulla formazione di anticorpi in seguito di glutine vegetale. Rif. med., Vol. 22, H. 34, **1907**.

Catastini, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 40, **1907**.

Centanni, Ueber Autocytopräzipitine und über eine allgemeine Form derselben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1904**.

— Lo speriment, **1902**.

— Rif. med., Vol. 4, **1900—1902**.

Chapman, On the weight of precipitate obtainable in precipitin interactions. Proc. roy. soc., Vol. 82, **1910**.

Chiò, Il sangue del Urang-utan più affine al sangue dell'uomo che a quello della scimmia non antropoido. Med. R. acad. sc., Vol. 41, Nr. 13, **1906**.

Cinia, M., & Danielopolu, D., Recherches sur la perméabilité des méninges aux albumines hétérologues et aux précipitines. Compt. rend. soc. de Biol., T. 74, 115, **1913**.

Citron, H., Neuere Blutproben. (Hufeland-Ges., Sitz. v. 10. II. 1910.) Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 10, S. 457.

— Untersuchungen an den Se- und Exkreten des Verdauungstraktus mit Hilfe der biologischen Methoden. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 36, H. 1, p. 48, **1911**.

— Diskussionsbemerkung auf dem 3. Kongreß der Freien Vereinigung für Mikrobiologie, Juni **1909**.

Ciuffo, Tentativi per ottenere un siero tricotossico. Klin. f. Syphilis u. Hautkrankheiten, Pavia. 7. Kongr. f. Dermatol. u. Syphilogr., Rom, April **1912**. Giorn. Ital. mal. veneree, Vol. 53, fasc. 2, **1912**.

Commentz, Alfredo, Sobre las Lisinas i Precipitinas del suero anti-hematico. Nuovo metodo biologico de reconocimento i differenciasion de sangues, albuminas i carnas. Puplicato en la „Revista Chilena de Hijiene“, **1902**.

Corin, Zur praktischen Verwertung der Serodiagnostik des menschlichen Blutes. Arch. d'anthropol. criminelle, T. 16, Nr. 94, **1901**; Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätsw., Bd. 23, H. 1.

CORIN, Le séro-diagnostic du sang. Ann. de la soc. de méd. lég. de Belgique **1901**.

— Examen médico-légale des tâches de sang. Arch. d'anthrop. crim., T. 16, 94, **1901**.

CREITE, Versuche über die Wirkung des Serumeiweißes nach Injektion in das Blut. Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 36.

DEHNE, R., Die spez. Löslichkeit und ihre Anwendung bei der forensischen Blutuntersuchung. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 8.

DENNSTEDT & VOIGTLÄNDER, Der Nachweis von Schriftfälschungen, Blut, Sperma usw. Baumerts Lehrb. d. gerichtl. Chemie, Bd. 2, **1906**.

DEUTSCH, Le diagnostic de tâches de sang. 13. Congr. intern. de méd., Paris **1900**.

— Zur Diagnose der menschlichen Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschrift, **1901**.

— Die forensische Serumdiagnose des Blutes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 661, **1901**.

DIEUDONNÉ, Beiträge zum biologischen Nachweis von Menschenblut. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 14.

DOERR & MOLDOVAN, Die Wirkung des ultravioletten Lichtes auf das Eiweißantigen und seine Antikörper. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 16, S. 555.

DREYER, Ueber den Nachweis von Honig und Kunsthonig durch Komplementablenkung. Allgem. ärztl. Ver. zu Köln, 9. Mai 1910. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 27.

DUNBAR, Ueber das serobiologische Verhalten der Geschlechtszellen. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Bd. 4, u. 7.

v. DUNGERN, Die Antikörper. Jena, G. Fischer, **1907**.

— Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, **1903**.

— Spezifität der Antikörperbildung. Jena, G. Fischer, **1904**.

— Ueber die Kellingsche Carcinomtheorie. Intern. Konferenz für Krebsforschung zu Heidelberg-Frankfurt a. M. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 41, S. 2029; Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 5, **1907**.

DÜRCK, H., Neuere Forschungen über Eiweiß, Blut und Blutverwandtschaft. Vortrag in der Anthropolog. Gesellsch. in München, 25. Januar **1907**.

DVORNITSCHENKO, Einige Beobachtungen über die Untersuchung von Blut- und Samenflecken. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 20, 12, **1900**.

EHRENROOTH, E., Ueber praktische Bedeutung der Alexinfixation (Komplementablenkung) für die forensische Blutdifferenzierung. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. etc., **1906**, H. 12.

EHRLICH, On Immunity with special reference to Cell-Life. Croonian lecture. Proceed. of the royal soc., Vol. 65, 424, **1900**.

EHRLICH, NEISSER & SACHS, Bericht über das Neisser-Sachssche Verfahren zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrb., Bd. 19, **1908**.

EISENBERG, Beiträge zur Kenntnis der spez. Präzipitationsvorgänge. Bull. acad. de la soc. de Biol., Mai **1902**.

— Untersuchungen über spez. Präzipitationsvorgänge. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, Nr. 15, **1902**.

— Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination und Präzipitation I u. II. Centralbl. f. Bakt., Orig., 1. Abt., Bd. 41, H. 1 u. 2.

EISENBERG & VOLK, Untersuchungen über Agglutination. Zeitschr. f. Hyg., **1902**, und Wien. klin. Wochenschr., **1901**, S. 1221.

v. EISLER, Ueber die Konservierung präzipitierender Sera auf Papier. Wiener klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 17; Wien. klin. Wochenschr., **1907**.

v. EISLER & v. PORTHEIM, Zeitschr. f. Immunitätsf., **1909**, S. 297.

EMMERICH, EMIL, Untersuchungen mit Eigelbantiserum, zugleich ein Beitrag zu den Beziehungen der verschiedenen Eigelbarten zueinander. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., 1. Teil, Bd. 17, H. 3, S. 299.

Engel, Ueber einen Versuch mit Hilfe des Blutserums Carcinomatöser einen Antikörper herzustellen. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 48; Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 44, H. 1 u. 2.

Ewing, Differentiation of monkey and human blood by the serum test. Proc. New York, path. soc., 4. Ser., Vol. 3, **1903**.

Ewing & Strauss, Limits of the specific reaction in the serum test for blood. New York path. soc., **1903**.

Falloise, Contribution à l'étude des sérums précipitants. Ann. de l'inst. Pasteur, **1902**.

Farnum, The biological test for semen. Transactions of the Chicago path. soc., Vol. 5, Nr. 3, **1901**.

— Journ. of the Amer. med. assoc., **1901**.

Ferrai, Carlo, Sulla diagnosi specif. del sangue col metodo biologico in medicina legale. Estrato dal Bolletino della R. accad. med. di Genova, Vol. 16, Nr. 7, **1901**.

— Azione della putrefazione sulla reazione col metodo biologico. Boll. della R. accad. med. di Genova, Vol. 19, 3.

Ferreira da Silva & Alberto d'Aguiar, L'examen médico-legal des taches de sang et spécialement la méthode d'Uhlenhuth, Lisbonne, 15. Congr. intern. de méd., 19.—26. April **1906**.

Fiehe, J., Ueber den Nachweis von Pferdefleisch in Fleisch- und Wurstwaren mittels der Präzipitinreaktion. Zeitschr. f. die Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel, Bd. 13, **1907**.

— Ueber eine erweiterte Anwendung der Präzipitatreaktion. Zeitschr. f. die Untersuchung der Nahrungs- u. Genußmittel, Bd. 16, H. 9, **1908**.

Fischer, B., Jahresbericht des chem. Untersuchungsamtes der Stadt Breslau 1901/02. Berlin, J. Springer, **1903**.

Fish, Studies on lactoserum and other Cell-sera. Courier of med. St. Louis, Febr. **1900**.

Fitzgerald, An attempt to show specific racial differences in human blood by means of the reaction of fixation. Journ. of med. research, Vol. 21, Nr. 1.

Fleckseder & Stejskal, Biologische Reaktionen mit Bandwurmextrakt. Wien. klin. Wochenschr., **1904**.

Fleig & Lisbonne, Recherches sur un sérodiagnostic du cyste hydatique par la méthode des précipitines. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 62, 1198.

— — Nouvelles recherches sur le précipito-diagnostic du cyste hydatique. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 65, 512.

Fleischmann, Die bei der Präzipitation beteiligten Substanzen in ihrem Verhalten gegenüber photodynamischen Stoffen. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 15.

Fleischmann, P., & Michaelis, L., Die Formulierung der Präzipitinreaktion nach Hamburger und Arrhenius. Biochem. Zeitschr., Bd. 3, Heft 5 u. 6, **1907**.

Ford, Beiträge zur Lehre von den Hämagglutininen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1902**, Heft 2.

Ford & Halsey, Fol. haematol., **1904**.

Fornet, W., Die Präzipitinreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 1682.

Fornet & Müller, Zur Herstellung und Verwendung präzipitierender Sera insbesondere für den Nachweis von Pferdefleisch. Zeitschr. f. biol. Techn., Bd. 1, Heft 3.

— — Praktische und theoretische Präzipitinuntersuchungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 66, **1910**.

Forssner, Ueber die Möglichkeit, isolierte Eiweißkörper bzw. eiweißhaltige Flüssigkeiten, welche aus einem und demselben Organismus stammen, durch die Präzipitinreaktion zu differenzieren. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 19.

Freund, H., Das biologische Verhalten jodierter Eiweißkörper. Biochem. Zeitschrift, Bd. 20, **1909**.

Friedberger, Zur Technik der intraperitonealen Injektionen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**.

— Zur forensischen Eiweißdifferenzierung auf Grund der hämolytischen Methode mittels Komplementablenkung, nebst Bemerkungen über die Bedeutung des Präzipitats für dieses Phänomen. Deutsche med. Wochenschrift, **1906**, Nr. 15.

— Ueber das Verhalten der Präzipitate gegenüber der Fäulnis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.

Friedemann & Franceschelli, Beitrag zum Studium der Präzipitine. Arch. f. Hyg., Bd. 69, **1909**.

Friedenthal, Ueber einen experimentellen Nachweis von Blutsverwandtschaft. Arch. f. Anat. u. Physiol., **1900**. Sitzungsber. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wissensch. zu Breslau, Bd. 35. (Vorgetragen in der Sitzung der Physiol. Gesellschaft zu Berlin am 12. Jan. 1900.) Arb. a. d. Geb. d. exper. Phys., herausgeg. von Friedenthal, Jena, G. Fischer, **1908**.

— Weitere Versuche über die Reaktion auf Blutsverwandtschaft. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 12.

Friedenthal & Lewandowski, Ebenda.

Fuhrmann, Ueber Präzipitine und Lysine. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path., Bd. 3, **1903**.

Fuld, Ueber das Bordetsche Laktoserum. Ebenda, Bd. 2, **1902**.

— Ueber die Kellingsche Serumreaktion bei Carcinomatösen. Berl. klin. Woch., **1905**, Nr. 18.

Fürstenberg, Ueber spezifische Präzipitinbildung nach Menschenkotinjektionen. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 2.

Gaffky & Wassermann, Bericht über das Neisser-Sachssche Verfahren zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrb., Bd. 19, **1908**.

Galli-Valerio, Quelques recherches avec les antisérums pour l'albumine du sang et de l'œuf de poule. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Bd. 9, Heft 3.

Galli-Valerio & Bornand, Recherches sur les précipitines du miel. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Orig., Bd. 7, **1910**.

— — Sur quelques applications des lacto- et ovoséra. Ebenda, Bd. 14, **1912**.

— — Quelques recherches avec un sérum précipitant pour l'albumine du tournesol (Helianthus annuus Linné). Ebenda, Bd. 15.

— — Note sur un sérum précipitant pour l'albumine d'Agaricus muscarius Linn. Ebenda, Bd. 17.

Galli-Valerio & de Bélovodski, O., Recherches sur la présence de sang dans l'appareil digestif de quelques parasites. Centralblatt f. Bakt., Bd. 55.

Ganghofner & Langer, Ueber die Verwertbarkeit des Phänomens der Komplementablenkung zum Nachweis von artfremdem Eiweiß im Blut. Dtsche. med. Wochenschr., **1906**.

— — Ueber die Resorption genuiner Eiweißkörper im Magendarmkanal neugeborener Tiere und Säuglinge. Münch. med. Wochenschrift, **1904**, Nr. 34.

Gasis, D., Ueber die Unterscheidung verschiedener Pflanzeneiweißarten mit Hilfe spezifischer Sera. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 7.

— Zur Auffindung der Spermatozoen in alten Spermaflecken. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 29.

Gay, The fixation of alexines by specific serum precipitates. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**. Ann. de l'inst. Pasteur, Okt. **1905**.

— A contribution to the forensic value of the musculo-precipitin test. Journ. of med. res., Vol. 19. Juli **1908**.

Gay, F., & Brailsford, R., The antigenic properties of split products of casein. Journ. of exper. med., Vol. 16, Nr. 4, **1912**.

Gay, F. P., & Fitzgerald, J. G., An improved rapid method of producing precipitins and hemolysins. Univ. of California public. in pathol., Vol. 2, Nr. 8, **1912**.

Geissler, Eine Eiweißreaktion im Blute Geisteskranker. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 14.

Gengou, Sur les substances sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoides. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 16, 25, **1902**.

Geret, Der Fleischsaft „Puro". Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 17.

Ghedini, G., Il valore della sieroreazione basata sulla fissazione del complemento nella patologia e nella diagnosi di alcune malattie elmintiche. Ann. ist. Maragliano, Vol. 3, Nr. 3, **1909**.

Graham-Smith, The biological or precipitin test for blood considered mainly from its medico legal aspect. Journ. of hyg., Vol. 3, **1903**.

Graham-Smith & Sanger, Ebenda.

Grätz, Ueber biologische Eiweißdifferenzierungen bei Mäusen und verschiedenen Rattenarten. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Bd. 6, Heft 4, **1910**.

— Experimentelle Untersuchungen zur Serodiagnostik der Echinokokkeninfektion. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 55, Heft 3.

— Experimentelle Studien über die Beziehungen zwischen Milch, Colostrum und Blutserum des Rindes. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Bd. 9, Heft 5, **1911**.

Grigorjew, A. W., Zur Frage der Technik bei der Untersuchung von Blut- und Samenflecken in gerichtl.-med. Fällen. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, Bd. 24, Heft 1, **1902**.

— Neue einfache praktische Methoden der Zubereitung und Konservierung von hochwertigem Uhlenhuthschen Antiserum. Russky Wratsch, **1911**, Nr. 36. Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf., II. Teil, Ref., Bd. 4, Heft 14, S. 689.

Gross, Im Handbuch für Untersuchungsrichter und im Handbuch der ärztlichen Sachverst.-Tätigkeit von Dittrich, Bd. 1, Wien, Braumüller, **1908**.

Gröning, Nachweis des Pferdefleisches durch ein spezifisches Serum. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 13. Jahrg., Heft 1, Oktober **1902**.

— Berl. tierärztl. Wochenschr., **1903**, Nr. 12.

Gruber & Horiuchi, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 17.

Grund, G., Ueber organspezifische Präzipitine und ihre Bedeutung. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 87, **1906**.

Grünbaum, Note on the „Blood-Relationsship" of man and the anthropoid apes. Lancet, **1902**.

de Haan, Over de onderzoek van bloedvlekken. Geneeskundig Tijdschrift nach Nederlandsch Indie, Deel 48, aflevering 3, **1908**; Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, H. 1, **1909**.

Hadda, S., Simulation einer Albuminurie. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 40.

Halban & Landsteiner, Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums und über eine agglutinations- und fällungshemmende Wirkung des normalen Serums. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 21.

— — Zur Frage der Präzipitationsvorgänge. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32, Nr. 2.

Hamburger, F., Biologisches über die Eiweißkörper der Kuhmilch und über Säuglingsernährung. Wien. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 49.

— Zur Frage der Immunisierung gegen Eiweiß. Wien. klin. Wocheuschr., **1902**, Nr. 45.

— Arteigenheit und Assimilation. Wien **1903**.

— Zur Differenzierung des Blutes (Eiweiß) biologisch verwandter Tierspecies. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 6.

— Biologisches über Säuglingsernährung. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 5.

— Ueber Antitoxin und Eiweiß. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 6.

— Zur Untersuchung der quantitativen Verhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Fol. haematol., Vol. 2, **1905**; Biochem. Centralbl., Ref., Bd. 4, **1905**.

Hamburger & Moro, Ueber die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminjektion. Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 15.

Hamburger & v. Reuss, Die Folgen parenteraler Injektion von verschiedenen genuinen Eiweißkörpern. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 31.

Hamburger & Speck, Biologische Untersuchungen über Eiweißresorption vom Darm aus. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 23.

Hauser, Ueber einige Erfahrungen bei Anwendung der serodiagnostischen Methode für gerichtl. Blutuntersuchungen. Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 7.

— Entgegung auf den Artikel A. Wassermann: „Gibt es ein biologisches Differenzierungsverfahren für Menschen- und Tierblut mittels der Präzipitine." Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 16.

— Ueber die Leistungsfähigkeit des Uhlenhuthschen serodiagnostischen Verfahrens bei Anwendung der Kapillarmethode. Festschr. f. J. Rosenthal, **1906**.

Hecker, Ueber die Herkunft des Harneiweißes bei Kindern. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 37.

Hewlett & Rowland, A new quantitative method for serum diagnosis. Transactions of the path. soc. of London, Vol. 55.

Hintze, Untersuchungen über den Nachweis von intravenös eingeführtem artfremden Eiweiß in der Blutbahn des Kaninchens mittels Präzipitation, Komplementbindung und Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Bd. 6, **1910**.

Honl, Ueber die biologischen Untersuchungen von verschiedenen Blutarten. Wien. klin. Rundschau, **1901**, Nr. 27.

Horiuchi, Diätetische Nährpräparate vor dem Forum der spezifischen Präzipitation. Münch. med. Wochenschr., **1907** und **1908**.

Horiutsi, T., Studien über die biologischen Eiweißreaktionen. Jap. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, Nr. 1, **1912**; Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., 2. Teil, Bd. 6, H. 11, S. 871.

v. Horn, Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Präzipitinreaktion. Inaug.-Diss. Würzburg **1903**; Ref. Biochem. Centralbl. **1904**, Nr. 2, S. 84.

Horrocks, A mean of distinguishing goats milk from cow's milk. The veterinary journ., Vol. 65, Nr. 404, **1909**.

Hüne, Die Anwendung des biologischen Verfahrens zum Eiweißnachweis in Fettgewebe und ausgelassenem Fett (Schmalz). Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 38, H. 3, **1908**.

Ide, Ueber Antikörper des chem. reinen Eiweißes. Fortschr. d. Med., Bd. 19, **1901**.

— Hémolyse et Antihémoglobine. La cellule, T. 20, fasc. 2, **1902**.

Igel, Mitteilung eines Falles von Simulation einer Albuminurie. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 46.

Ipsen, Mitteilungen zum forensischen Blutnachweis. Vortrag, geh. a. d. 5. Tag. d. Deutschen Gesellsch. f. gerichtl. Med. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätsw., 3. Folge, Bd. 39, Suppl.-Heft, **1910**.

van Italie, On the differentiation of fluids of the body, containing proteid. Koninglijke Akademie van wetenschappen te Amsterdam; Berichte der deutschen pharm. Gesellsch., Bd. 16, H. 2, **1906**.

— On catalases of the blood. Ibid., **1906**.

Jacobsthal, Ueber trockene Konservierung agglutinierender und präzipitierender Sera. Arch. f. Hyg., Bd. 48, **1904**.

Jacoby, Ueber Rizinimmunität. Beitr. z. chem. u. physiol. Pathologie, Bd. 1, **1901**.

Jauchen, Die Methoden der biologischen Eiweißdifferenzierung in ihrer Anwendung auf die Pflanzensystematik. Wien **1913**.

Jeserich, Untersuchung mit Blutserum. Vortrag auf der 8. ordentl. Hauptversammlung des Verb. selbständiger öffentl. Chemiker, 28.—29. Sept. 1903 zu Hannover. Zeitschr. f. öffentl. Chemie, **1903**, H. 20.

Jess, Berliner tierärztl. Wochenschr., **1901**, Nr. 42; **1902**, Nr. 46; **1903**, Nr. 5 u. 23.

Joest, Studien über Echinokokken- und Cysticerkenflüssigkeit. Zeitschr. f. Infektionskrankh., paras. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, Bd. 2, **1907**.

Jonesco-Mihaiesti & Baroni, Action des rayons ultraviolets sur les propriétés „sensibilinogène" et „précipitinogène" du sérum cheval. Compt. rend. soc. de Biol., T. 70, Nr. 3, **1911**.

Kalmus, Der gegenwärtige Stand des forensischen Blutnachweises. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 16; Wien. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 34 und 35. (Zusammenfassende Uebersichten.)

Kamen, Ueber die biologische Methode des forensischen Blutnachweises. Wien. med. Wochenschr., **1904**, H. 33—35.

Karasawa, M., Ueber Anaphylaxie, erzeugt mit pflanzlichem Antigen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, Nr. 5.

Kathe, Der Spermanachweis. Friedr. Bl. f. gerichtl. Med., **1910**.

Kelling, Die Ursache, die Verhütung und die Blutserumdiagnose der Magen- und Darmkrebse. Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 43.

Kentzler, Weitere Untersuchungen über die Arteigenheitsverluste der körperfremden Eiweißstoffe. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 44, Nr. 33 u. 38, **1907**.

— Weitere Beiträge zur Wirkung der Salzsäure auf die Arteigenheit der Eiweißstoffe. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 47, Nr. 7, **1910**.

Kister & Weichardt, Weiterer Beitrag zur Frage des biologischen Blutnachweises. Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1902**, Nr. 20.

Kister & Wolff, Zur Anwendbarkeit des serodiagnost. Blutprüfungsverfahrens. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, **1902**.

— — Zur Anwendung der Uhlenhuthschen Reaktion. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1902**, H. 7.

Kiutsi, Miki, Das „Syncytiopräzipitin“. Untersuchungen über Eklampsiegift. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 72, H. 3, **1912**.

Klein, A., Zur Kenntnis der Agglutinine und gewisser Präzipitine des Blutes. Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 5/6.

— Zur Frage der Antikörperbildung. Wien. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 29.

— Ueber Resultate von Immunisierungen mit getrennten Bestandteilen des Blutes. Wien. klin. Rundschau, **1904**, Nr. 24.

— Ueber Erythropräzipitin und andere Immunprodukte einzelner Bestandteile des Blutes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, H. 3 u. 4, **1905**.

— Ueber die Spezifität der Erythropräzipitine. Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 41.

— Ueber die biologische Analyse des Kaseinantiserums. Folia microbiologica, **1912**, H. 1/2.

Klostermann, M., Mitteilungen aus dem Jahresbericht des chemischen Untersuchungsamtes am hygienischen Institut der Universität Halle a. S. Hyg. Rundschau, 20. Jahrg., Nr. 9, **1910**.

Kluck & Inada, Ein Beitrag zur Spezifität der Präzipitine. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 81.

Kockel, in Schmidtmanns Handbuch d. gerichtl. Medizin. Berlin, Hirschwald, **1905**.

— Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Vortrag. Ref. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 3.

— Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1902**, Nr. 7/8.

Kodama, Die Differenzierung des Kaviars von anderen Fischrogen. Arch. f. Hyg., Bd. 78.

— Ueber die Wirkung von Alkohol in verschiedenen Konzentrationen auf die antigenen Eigenschaften von Pferdefleischeiweiß. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 74.

Kowarski, Ueber den Nachweis von pflanzlichem Eiweiß auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 27.

König, Ueber den Wert des Uhlenhuthschen Blutnachweises für die gerichtliche Medizin. Reichs-Medizinal-Anzeiger, 30. Jahrg., **1905**.

— Zusammensetzung der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, **1889**.

Königstein, Zur Biologie der Linse. Arch. f. Augenheilk., Bd. 68, H. 4, **1911**.

Kratter, Ueber den forensischen Wert der biologischen Methode zur Unterscheidung von Tier- und Menschenblut. Arch. f. Kriminalanthrop. u. Kriminalstatistik, Bd. 10, **1902**; Wien. klin. Wochenschr., **1901**; Naturf. Versamml., Breslau **1904** (Diskussion).

KRAUS, R., Ueber spez. Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-Typhus-Pestbacillenkulturen, erzeugt durch homologes Serum. Wien. klin. Wochenschrift, **1905**, Nr. 32.
— Ueber spezifische Niederschläge. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE & WASSERMANN.
— Ueber biologische Reaktionen. Monatsschr. f. Gesundheitspflege, **1902**, Nr. 7 und 8.
— Ueber die diagnostische Verwertbarkeit der spez. Niederschläge. Wien. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 29.
— Zur Theorie der Agglutination. Zeitschr. f. Heilk., **1902**.

KRAUS & EISENBERG, Ueber Immunisierung mit Immunsubstanzen. Centralbl f. Bakt., Bd. 31, Nr. 5, **1902**.

KRAUS & LEVADITI, Sur l'origine des précipitines. Compt. rend. soc. de l'ac. d. sc., **1904**.

KRAUS & v. PIRQUET, Weitere Untersuchungen über spezifische Niederschläge. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, **1902**.

KRAUS, v. PORTHEIM & YAMANOUCHI, Biologische Studien über Immunität bei Pflanzen. I. Untersuchungen über die Aufnahme präzipitierbarer Substanz durch höhere Pflanzen. Sep.-Abdr. aus den Berichten der Deutschen Botanischen Gesellschaft, Bd. 25, H. 7, **1907**. Vorläufige Mitteilung.

KRAUS & SCHIFFMANN, Sur l'origine des anticorps, précipitines et agglutinines. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 20, **1906**.

KRAUS & WILENKO, Ueber das Verhalten der Cholerastühle gegenüber Serum und Kotpräzipitin. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 2.
— — Wien. klin. Wochenschr., **1908**.

KRETKOWSKI, BR., Untersuchung und Unterscheidung von menschlichem und tierischen Blut im Kot. Nowing Lekarskie, **1911**, Nr. 4 (poln.); Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Teil 2, Ref., Bd. 5, H. 15, S. 1160.

KRUSIUS, Zur biologischen Sonderstellung der Linse. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Bd. 5, **1910**.
— Biologische Studien über die organ- und artspezifische Wirkung des Linseneiweißes und seine Beziehungen zu anderem natürlichen denaturierten Eiweiß des Ektoderms. 36. Zusammenk. d. Ophthalm. Gesell. Heidelberg, **1910**; Zeitschr. f. Augenheilk., Bd. 24, Nr. 3.
— Ueberempfindlichkeitsversuch vom Auge aus. Arch. f. Augenheilk., Bd. 67, Heft 1.

KRÜCKOW, Ueber eine neue Methode zur Unterscheidung des Blutes von Menschen und Tieren. Vortrag in d. Gesellsch. v. Freunden d. Naturk., **1901**.

KULLMANN, Ueber Hämolyse durch Carcinomextrakte. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 8; Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 53.

KURTEK, ADALBERT, Verfahren, Sera für den Nachweis bestimmter Blutarten herzustellen. Patentiert im Deutschen Reiche vom 4. Oktober 1902 ab. Patentschr. Nr. 147 782, Klasse 30 h.
— — Verfahren, Sera für den Nachweis bestimmter Eiweißarten u. dergl. herzustellen. Zusatz zum Patent 147 782. Patentschr. Nr. 153 381 vom 20. I. **1903**.

KÜSTER, Ueber den gerichtlichen Nachweis von Blut. Zeitschr. f. angew. Chem., **1902**.

LANDSTEINER, K., Ueber Serumagglutinine. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 40.
— Ueber Beziehungen zwischen dem Blutserum und den Körperzellen. Ebenda, **1903**, Nr. 42.

LANDSTEINER & CALVO, Zur Kenntnis der Reaktionen des normalen Pferdeserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Nr. 15, **1902**.

LANDSTEINER & v. EISLER, Ueber die Präzipitinreaktionen des menschlichen Harns. Wien. klin. Rundschau, Bd. 17.
— — Zur Arbeit von HANS FRIEDENTHAL: „Weitere Versuche über die Reaktion auf Blutverwandtschaft. Wien. klin. therap. Wochenschr., **1904**, Nr. 24.

LANDSTEINER & JAGIC, Ueber die Verbindungen und die Entstehung von Immunkörpern. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 18.

Landsteiner & Raubitschek, Beobachtungen über Hämolyse und Hämagglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, 660.

Landsteiner & Richter, Ueber die Verwertbarkeit individueller Blutdifferenzen für die forensische Praxis. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1903**, H. 3.

Langer, J., Beurteilung des Bienenhonigs und seiner Verfälschungen mittels biologischer Eiweißdifferenzierung. Arch. f. Hyg., Bd. 71, H. 3, **1909**.

— Zur Resorption des Erstkolostrums. Bericht über die Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Dresden, Sept. **1907**. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 66, **1907**.

— Zur Frage spezifischer Antikörper im Organismus von Bandwurmwirten. Münch. med. Wochenschr., Bd. 52, **1905**.

Layton, The medio legal test of blood stains. Trans. of the Chicago path. soc., Vol. 5, 217—222.

Leblanc, Nouvelle méthode pour la diagnose de sang humain en méd. lég. (Réaction Bordet-Uhlenhuth) (Monographie). Paris, Vigot frères, éditeurs, **1903**.

Leclainche & Vallée, Notes sur les anticorps albumineux. La sem. méd., **1904**, Nr. 4, und Compt. rend. de la soc. de Biol., **1901**, Jan.

Leclerq, J., Etude de l'influence de la composition du sol sur la putréfaction à l'aide des sérums précipitantes. Compt. rend. soc. de Biol., T. 69, fasc. 28, **1910**.

Leers, O., Methoden und Technik der Gewinnung, Prüfung und Konservierung des zur forensischen Blut- bzw. Eiweißdifferenzierung dienenden Antiserums. Berlin, R. Schoetz, **1908**.

— Zum spektroskopischen Nachweis kleinster Blutspuren. Vortrag auf der 80. Vers. Deutscher Naturf. u. Aerzte zu Köln, 21. Sept. **1908**; Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 37, 2. Suppl.-Heft., **1909**.

— Eine quantitative Blutbestimmung. Ebenda.

— Die forensische Blutuntersuchung, ein Leitfaden für Studierende, beamtete und sachverständige Aerzte und Kriminalisten. Berlin, Julius Springer, **1910**.

— Studien über die Spezifität der Serumpräzipitine und der Erythropräzipitine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.

Lerga, Bastero, Conferencia teorica-practica dada en la facultad. de med. de Zaragoza, 19. Maja **1902**.

Levene, On the biological relationship of proteid. Med. news (New York), Vol. 79, **1901**; Deutsche med. Wochenschr., **1903**; Journ. of med. res., Vol. 12; Fol. haematol., Vol. 2, **1905**.

Liefmann, H., Ueber die Komplementablenkung bei Präzipitationsvorgängen. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 15.

Liepmann, W., Ueber ein für menschliche Placenta spez. Serum. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 51; **1903**, Nr. 5 u. 22.

Linossier, G., Sur la recherche médico-légale de l'origine du sang à l'aide des sérums précipitants. Sem. méd., T. 22, 104.

— Sur la nature des albumines urinaires, et sur le passage dans l'urine des albumines alimentaires, à propos de la note de Minet et Leclerq. Compt. rend. soc. de Biol., T. 73, **1912**.

Linossier & Lemoine, Sur les substances précipitantes des albumines (précipitins contenus dans certains sérums spécifiques). Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 54, **1902**.

— — Sur quelques conditions de l'action des sérums précipitants. Ebenda.

— — Sur la spécificité des sérums précipitants. Ebenda.

— — Utilisation des sérums précipitants pour l'étude de certains albuminuries. Ebenda.

— — Essai de différenciation des albumines du sérum chez les animaux de même espèce, mais de races differentes. Soc. de Biol., T. 62, **1907**.

— — Sur la spécificité des sérums précipitants. Ebenda, **1902**.

Lippmann, Zur Serodiagnose der Echinococcuscysten. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 1.

Lisle, J., The identification of human blood. New-York med. journ., 13. Sept. **1902**, Nr. 81.

LOCHTE, Demonstration des Nachweises von Menschenblut; Göttinger psychologisch-forensische Vereinigung, 1. Nov. 1907. Monatsschr. f. Kriminalpsychiatrie u. Strafrechtsreform, **1907** (Carl Winters Universitätsbuchhandlung, Heidelberg).

LOELE, Ueber die Anwendung von Formalin bei dem Uhlenhuthschen Verfahren. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 22.

LONDINI, A., Sulla possibilità di ottenere precipitine specifiche per i grassi. Ist. igiene Siena. Atti R. accad. fisica, Anno 218, p. 933—936. Ref. in Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Bd. 3, Heft 4, Nr. 1111.

LÖFFLER, Ueber ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. Dtsche. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 52.

— Diskussionsbemerkung zu dem Vortrage von Weidanz: Ueber die Konservierung präzipitierender Sera. 2. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin, **1908**. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, **1908** (Beiheft).

LÖFFLER & UHLENHUTH, Bericht über das Neisser-Sachssche Verfahren zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrb., Bd. 19, **1908**.

LÖWENSTEIN, Ueber die Bedeutung der cellulären Immunität. Prager med. Wochenschr., **1901**.

LUND, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel, Bd. 17, **1909**.

LUSINI, Lievo precipitante per l'appio. Atti R. accad. sc. fisioc., Ser. IV, Vol. 18; s. Biochem. Centralbl., Bd. 5, **1906**.

— Esperienze sulla siero-reazione precipitante in farmacologia. Atti R. accad. fisiocrit., Anno 209, **1910**. Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, H. 17, Nr. 2229.

MAGNUS, Weitere Ergebnisse der Serumdiagnostik für die theoretische und angewandte Botanik. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch., Bd. 26, H. 8, **1908**.

— Die Erkennung von Mehlverfälschungen durch die serumdiagnostische Methode. Landwirtschaftl. Jahrb., Bd. 38 (Erg.-Bd. 5), **1909**.

MACINESCU, Recherches sur le liquide céphalo-rachidien employé comme antigène. Compt. rend. soc. Biol., T. 70, Nr. 10, **1911**.

MAGNUS & FRIEDENTHAL, Ein experimenteller Nachweis natürlicher Verwandtschaft bei Pflanzen. Berichte der deutsch. botan. Gesellsch., Bd. 24, Heft 10, **1906**.

— — Ueber die Spezifität der Verwandtschaftsreaktion der Pflanzen. Ebenda, Bd. 25, Heft 15, **1907**.

— — Ueber die Artspezifität der Pflanzenzellen. Ebenda, Bd. 25, Heft 6, **1907**.

MARAGLIANO, La modalità di prezipitazione degli anticorpi e la sua applicazione in patologia. Gazz. d. osp., **1904**, Nr. 124; Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 27.

— Cancroprecipitine e loro applicazione alla diagnosi precore du carcinoma gastrico. Rif. med., Vol. 22, Nr. 33, **1907**.

— Il carcinoma dello stomaco, metodi moderni diagnostici e curativi. Il Tommassi, **1907**.

— Ueber das Magencarcinom. Il Tommassi, Anno II, Nr. 2. Ref. Boas' Archiv, Bd. 13.

MARKL, Zur Agglutination der Pestbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901**.

MARSHALL & TEAGUE, A study of the precipitin and complement fixation reactions. Philippine journ. of science, Vol. 3, Nr. 5, November **1908**.

MARTIN, ED., Isoagglutination beim Menschen, nebst einer Bemerkung zur Marx-Ehrenroothschen Blutdifferenzierungsmethode. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 39, Heft 6, **1905**.

— Versuche über den Einfluß einer intravenösen Injektion von Placentarsubstanz auf den eigenen Organismus beim Kaninchen. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 24, Heft 5.

MERKEL, Ueber die Verwertung der Präzipitinreaktion. Münch. med. Woch., **1904**.

— Ueber die Verwendung von Formalinlösungen bei der Uhlenhuthschen Blutuntersuchung. Ebenda, **1906**, Nr. 31.

Meckel, Kleinere technische Winke für die Praxis der Uhlenhuthschen Blutuntersuchung. Ebenda, **1908**, Nr. 18.
— Der gerichtlich-medizinische Nachweis von Blut und seine praktische Bedeutung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1909**, Nr. 19.

Mertens, Ein biologischer Nachweis für die Herkunft des Albumins in Nephritisharn aus dem Blute. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 11.
— Beiträge zur Immunitätsfrage. Ebenda, **1901**, Nr. 24.
— Die neue Methode des Menschenblutnachweises. Wien. klin. Rundschau, **1902**, Nr. 9.
— Ueber Versuche zur Serumdiagnose des Carcinoms. Deutsche med. Woch., **1904**.

Metschnikoff, L'immunité. Paris **1902**.

Meyer, J., Ueber die biologische Untersuchung von Mumienmaterial vermittels der Präzipitinreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 15.

Meyer, Kurt, Zur Serodiagnostik der Echinokokkenerkrankung. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 28.
— Versuche über Komplementbindung bei Helminthiasis und über die chemische Natur des Bandwurmantigens. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Bd. 7, Heft 6.

Mezger, Ueber die biologische Unterscheidung der Eiweißarten, unter besonderer Berücksichtigung der Untersuchung von Nahrungsmitteln und Blutspuren. Chemiker-Zeit., **1910**, Nr. 40.

Michaelis, L., Untersuchungen über Eiweißpräzipitine. Verhandl. d. Vereins f. innere Med., **1901/02**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, Nr. 6; Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 41; Berl. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 21.
— Ueber Hemmungen der Präzipitinreaktion. Hofmeisters Beitr. z. Phys. u. Path., **1903**.
— Inaktivierungsversuche mit Präzipitinen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 458.
— Die Bedeutung der Präzipitinreaktion für die Ernährungsphysiologie. Ztschr. f. diät. u. physik. Ther., Bd. 6, Heft 10, **1902/03**.
— Weitere Untersuchungen über die Eiweißpräzipitine. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 56, Heft 5 und 6.
— Die Bedeutung der Präzipitine, Hämolysine und Cytotoxine für die Klinik. Die deutsche Klinik, **1905**, S. 347.
— Weitere Untersuchungen über Eiweißpräzipitin. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, S. 1240.
— Biochem. Centralbl., Bd. 3, **1905**.

Michaelis & Oppenheimer, C., Ueber Immunität gegen Eiweißkörper. Arch. f. Anat. u. Phys., **1902** Suppl.-Bd. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 32.

Michaelis & Fleischmann, Ueber die angebliche präzipitinogene Eigenschaft des Harns. Fortschr. d. Med., **1904**, Nr. 35.
— — Ueber Bindungsverhältnisse zwischen Präzipitin und präzipitabler Substanz. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 1, **1905**.

Miessner, Mit Rizinussamen verfälschte Erdnußmehle. Mitteil. d. Kais. Wilh.-Inst. f. Landwirtschaft in Bromberg, Bd. 1, **1909**.
— Ueber die Giftigkeit der Ricinussamen. Ebenda, Bd. 3, Heft 4, **1911**.

Miessner & Herbst, Die Serumagglutination und ihre Bedeutung für die Fleischuntersuchung. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., Bd. 28, Heft 3 und 4, **1902**.

Minovici, Stephan, Ueber die neue Methode zur Unterscheidung des Blutes mittels Serum. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 24.
— Ueber Blutdifferenzierung vom gerichtlichen Standpunkte. Verhandl. d. V. intern. Kongr. f. angew. Chemie, Berlin **1903**, Bericht IV. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 40.

Mirto, Sul valore del metodo biologico. Rif. med., Vol. 2, Nr. 222 und 223, **1901**.
— Sul valore comparativo delle reazioni biologiche delle sieroprecipitine e dello cosidette eritroprecipitine nella ricerca medico-legale del sangue. Arch. di farmacol. sper., Vol. 12, **1911**; Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., 2. Teil, Ref., Bd. 5, H. 2.

MODICA, Comunicazione alla R. Accademia di Medicina di Torino. Seduta del 31. Maggio **1901**.
— Nuovo ricerche sul metodo biologico par la diagnosi di specie del sangue. Arch. Farm., **1907**, 5.
— Arch. Farmacol., Vol. 10, **1910**.
MOHR, Serologischer Nachweis der Bandwürmer und Cysticerken. Ver. d. Aerzte in Halle a. S., 27. X. 1909. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 49.
MOLITORIS, Verhandlungen der Naturforscher-Versammlung zu Köln **1908**.
MOLL, Ueber Blutveränderungen und Eiweißinjektionen. Hofmeisters Beiträge z. chem. Phys. u. Path., Bd. 5, H. 12, **1903**.
— Ueber künstliche Umwandlung von Albumin in Globulin. Ebenda, Bd. 4, H. 12, **1903**.
MORESCHI, La clin. med. ital., **1902**.
MORO, Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. Wien. klin. Wochenschrift, **1901**, Nr. 44.
— Kuhmilchpräzipitin im Blute eines 4½ Monate alten Atrophikers. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 6.
— Weitere Untersuchungen über Kuhmilchpräzipitin im Säuglingsblute. Ebenda, Nr. 49.
MORITZ, zit. bei KÜSTER, Jahresber. d. Großh. Bad. Untersuchungsamtes d. Univ. Freib. v. 1. I. 1910 bis 1. I. 1911. Hyg. Rundschau, 21. Jahrg., Nr. 3, S. 133, **1911**.
MUCH, Psychiatrie und Serologie. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 32.
MÜLLER, M., Beitrag zur Anwendbarkeit und Ausführung der bisherigen Eiweißdifferenzierung bei der Ausübung der Auslandfleischbeschau. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 19, H. 1, **1908**.
MÜLLER, P. TH., Vergleichende Studien über die Gerinnung des Kaseins durch Lab und Laktoserum. Münch. med. Wochenschr., **1902**, S. 272. Vorl. Mitt.
— Arch. f. Hyg., Bd. 14, **1902**.
— Weitere Studien über die Fällung des Kaseins durch Lab und Laktoserum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, **1902**.
— Technik der serodiagnostischen Methoden. Jena, G. Fischer, **1908**.
— Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1911**, Nr. 28, 29.
MYERS, Ueber Immunität gegen Proteide. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, **1900**; „On immunity against proteids". Lancet, Vol. 2, 98—100.
NAGELSCHMIDT, F., Gibt es latente Präzipitine? Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 35, Nr. 5, **1904**.
NEISSER & SACHS, Ein Verfahren zum forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 44.
— — Die forensische Blutdifferenzierung durch antihämolytische Wirkung. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 3.
— — Bemerkungen zu der Arbeit von Prof. Uhlenhuth über Komplementablenkung und Bluteiweißdifferenzierung. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 39.
NERESHEIMER, E., Ueber den Nachweis der Blutsverwandtschaft bei Fischen durch die Serumdiagnose. (Aus der Königl. Bayr. biologischen Versuchsstation in München.) Allgem. Fischerzeitung, 33. Jahrg., Nr. 24, 15. Dez. **1908**.
NICOLLE, Recherches sur la substance agglutinée. Ann. de l'inst. Pasteur, **1898** et **1899**, Mars.
DE NOBELE, Ann. de la soc. de Gand, **1901**, p. 331.
NOETEL, Ueber ein Verfahren zum Nachweis von Pferdefleisch. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 39, **1902**.
NOGUCHI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Nr. 5.
NOLF, Contribution à l'étude des sérums antihématiques. Ann. de l'inst. Pasteur, Bd. 14, **1900**.
NUTTALL, On the formation of specific antibodies etc. Journ. of hyg., Vol. 1, **1901**.
— The new biological test for blood in relation to zoological classification. Proceedings of the royal society, Vol. 69, **1901**; Brit. med. Journ., **1901**, Vol. 1, 2; Journ. of tropical med., **1901**; Americ. Naturalist, Vol. 35, **1901**.

Nuttall, Progress report upon the biological test for blood etc. Brit. med. journ., **1902**.
— Further observations upon the biological test for blood (Read 20 January 1902). Procedings of the Cambridge Philosophical Society, Vol. 11, Pt. 5.
— Blood immunity and blood relationship etc. Cambridge **1904**. University Press.

Nuttall & Inchley, An improved method of measuring the amount of precipitum in connection with tests with precipitating antisera. Journ. of hyg., Vol. 4, Nr. 2, **1904**.

Nuttall & Dinkelspiel, On the formation of specific antibodies etc. Journ. of hyg., Vol. 1, **1901**.

Obermeyer & Pick, Biologisch-chem. Studien über das Eiklar. Wien. klin. Rundschau, **1902**, Nr. 15.
— — Ueber die chem. Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweißkörper. Wien. klin. Wochenschr., **1906**.

Obermeyer, Ueber den Einfluß physikalischer und chemischer Zustandsänderungen präzipitinogener Substanzen auf die Bildung von Immunpräzipitinen. Ref. in Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 22.
— Beiträge zur Kenntnis der Präzipitinbildung. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 10.

Oberndorffer, Zur Technik der Blutentnahme. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 16.

Ogier, Ueber die Uhlenhuth-Wassermannsche Methode des Blutnachweises. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 26.

Ogier & Herscher, Moyen de connaître la présence du sang-humain dans une tache de sang. Ann. d'hyg. publique et de méd. lég., Vol. 46, **1901**.

Okamoto, Untersuchungen über den forensischen praktischen Wert der serumdiagnostischen Methode. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., 3. Folge, Nr. 24.

Oppenheimer, Ueber Einwirkung des Trypsins auf die Präzipitinreaktion. Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol., **1903**.
— Ueber das Schicksal der mit Umgehung des Darmkanals eingeführten Eiweißkörper. Ebenda, **1903**.

Oppenheimer & Michaelis, L., Vortrag. Ref. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 32.

Ossinin, Ph. A., Ueber den Einfluß der künstlichen Ernährung auf die biologischen Eigenschaften des Organismus in der frühesten Lebensperiode. Wratschebnaja Gazeta, **1912**, Nr. 23; Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Ref., Bd. 16, 2. Teil, H. 3, S. 471.
— Zur Frage über den Einfluß von künstlicher Ernährung auf biologische Eigenschaften des Organismus in dessen frühem Alter. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 59, **1912**.

Ottolenghi, Biochem. Centralbl., Bd. 1, **1903**.
— Estratto dagli atti della Accademia dei Fisiocritici, Siena **1902**, Serie 4, Vol. 14.
— Ueber die Konservierung der präzipitierenden Sera. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 29.

Palleske, Eine neue Methode des Blutnachweises. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., 3. Folge, Bd. 29.

Paltauf, Ueber Agglutination und Präzipitation. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 50.
— Die klinische Diagnostik des Krebses. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 46.

Patek, A. J., & Bennett, W. C., The new antiserum method of differentiating human from other blood and its medico legal aspects: Preliminary report of experiments. Americ. medicine, Vol. 4, **1902**. Read before the Milwaukee medical society, 8. April **1910**.

Petri, München, Ueber einen Versuch einer intrauterinen Geschlechtsdifferenzierung. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 72, **1912**.

Petroff, Elisabeth, Y a-t-il altération des précipitines après séjour prolongé dans un bain d'air liquide (—190°). Inaug.-Diss. Lausanne, Imprimerie de l'université, **1910**.

Perrando, Sulla durata degli proprietà precipitanti dei sieri specifici. Giorn. di med. leg., Vol. 10, **1903**.

PFEIFFER, H., Beiträge zur Lösung des biologisch-forensischen Problems der Unterscheidung von Spermaeiweiß gegenüber den anderen Eiweißarten derselben Species durch die Präzipitinmethode. Verhandl. deutscher Naturf. u. Aerzte in Meran, **1905**, Nr. 24.
— Ueber den Entwickelungsgang, über neue Ergebnisse und Bestrebungen der Präzipitinforschung. Arch. f. Kriminalanthropologie, Bd. 22, **1906**.
PICK, Zur Kenntnis der Immunkörper. Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol., **1901**, Nr. 1 und **1902**, Nr. 2.
PIERI, Clinica moderna, **1904**, Nr. 21. Ref. Biochem. Centralbl., Bd. 3, 34.
PIETRINI, Beitrag zur Unterscheidung der Fleischsorten mittels präzipitierender Sera. La clin. vet., **1904**, 2. Teil.
PIORKOWSKI, Die spezifischen Sera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
— Berl. tierärztl. Wochenschr., **1902**, Nr. 10.
— Bericht der deutschen pharm. Gesellsch., **1902**, H. 1.
— Ein einfaches Verfahren zur Blutdifferenzierung. Ebenda, **1906**, H. 6.
POPP, G., Erfahrungen mit dem biologischen Eiweiß-Differenzierungsverfahren bei Wurstuntersuchungen. Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel usw., Bd. 14, H. 1 u. 2, **1907**.
PORGES, Ueber den Einfluß des Bakterienproteins auf die Agglutination und Präzipitation. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther., **1905**.
PRAUM, La différenciation du sang de l'homme et des animaux à l'aide de sérums spécifiques d'après un travail de M. le Professeur Uhlenhuth. Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale, Paris, J. B. Baillière et Fils, **1906**.
PRETTNER, Zur Konservierung der Immunsera für die Praxis. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 2.
PRIBRAM, Ueber die Schwankungen der Präzipitinreaktion im normalen und pathologischen Serum. Zeitschr. f. experim. Pathol., Bd. 3, **1906**.
— Ueber das serologische Verhalten des Harnes. Centralbl. f. innere Med., **1910**, H. 26.
PRIBRAM & SALOMON, Zur Diagnose des Magencarcinoms. 25. Kongr. f. innere Med., Wien **1908**.
PUNTONI, VITTORIO, Diagnosi biologica delle cisti da echinococco (Chir. Klinik Bologna). Soc. med. chir. Bologna, Sitzung vom 17. II. **1910**; Ref. Zeitschrift f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Bd. 2, H. 16, S. 590, **1910**.
PUTZU, J., Ueber den biologischen Nachweis der Echinococcuskrankheit. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 54, H. 1, **1910**.
— La diagnosi biologica dell' echinococcosi. Biochem. e terap. sperim., Vol. 1, **1909**; Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Ref., **1909**.
RANZI, E., Untersuchungen über antigene Eigenschaften der Tumoren. Deutsches Arch. f. klin. Chir., Bd. 84.
RAUBITSCHEK, Zur Kenntnis der Immunantiphytalbuminurie. Wien. klin. Wochenschrift, **1909**.
RELANDER, Kann man mit Präzipitinreaktion Samen von verschiedenen Pflanzenarten und Abarten voneinander unterscheiden. (Vorl. Mitteilung.) Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 20, Nr. 15/17, **1908**.
RICHTER, Gerichtsärztliche Diagnostik und Technik. Wien **1905**.
RICKMANN, W., Beitrag zur biologischen Eiweißdifferenzierung. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1907**, H. 6, und Arb. a. d. Königl. Institut f. experimentelle Ther. Frankfurt a. M. Jena **1907**, H. 3.
v. RIEGLER, Die Serodiagnose in der Untersuchung der Nahrungsmittel. Oesterr. Chemikerztg., **1902**, Nr. 5.
ROBERTSON, Personal experiences in the determination of human blood by means of the precipitinserum test of Uhlenhuth. Scot. med. surg. journ., Vol. 18, **1906**.
ROBIN, Philadelphia med. journ., Vol. 7.
— A new biologic test for human blood with a report of its employment in a recent murder case. New York med. journ., **1904**.
— A note on the employment of the haging-drop method in the study of hemoprecipitins. Philadelphia med. journ., Vol. 10, **1902**.
ROMANOVITCH, Recherches sur la trichinose. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 26, **1912**.
RÖMER, P., Die Pathogenese der Cataracta senilis vom Standpunkt der Serumforschung. Arch. f. Augenheilk., Bd. 56, Ergänzungsheft, **1907**.
RÖMER, P., & MUCH, H., Antitoxin und Eiweiß. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 63, H. 6.

Romkes, Tierexperimente zur Gewinnung eines carcinolytischen Serums. Groningen 1903.
Rostoski, Ueber den Wert der Präzipitinreaktion als Unterscheidungsmittel für Eiweiß. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 18 und Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 5.
— Zur Kenntnis der Präzipitine. Würzburg, Hubert, **1902**.
— Ueber Albumosen- und Peptonpräzipitine. Phys.-med. Gesellschaft Würzburg **1902**.
— Die Serumdiagnostik. Würzburger Abhandl. aus dem Gesamtgebiet der prakt. Med., **1903**.
— Ueber die Bindung von Präzipitin und Eiweiß im Tierkörper. Salkowski-Festschrift.
Ruppert, Serologische Methoden zur Diagnostik von Trypanosomenkrankheiten. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912**, Nr. 22.
Ruppin, Zum Nachweis von Pferdefleisch. Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungsmittel, **1902**, Nr. 8.
Sacconachi, Ueber die Präzipitine der Verdauungsprodukte. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 51, H. 3 u. 4, **1903**.
Sachs, H., Ueber die komplementablenkende Funktion des normalen Serums. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, 388.
— Ueber das Zusammenwirken normaler und immunisatorisch erzeugter Ambozeptoren bei Hämolyse. Deutsche med. Wochenschr., **1905**. Nr. 18.
— Die Hämolyse und die cytotoxischen Sera. Sep.-Abdr. aus Lubarsch-Ostertag, Ergebn. usw., 11. Jahrg. Wiesbaden, J. F. Bergmann, **1907**.
— Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von Weidanz: Ueber die Konservierung präzipitierender Sera. 2. Tagung der Freien Vereinig. f. Mikrobiologie in Berlin **1908**; Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, **1908**.
Sachs & Bauer, Ueber die Differenzierung des Eiweißes in Gemischen verschiedener Eiweißarten. Arb. a. d. Kgl. Institut f. exper. Ther. zu Frankfurt a. M., **1907**, H. 3.
Salomon, Versuche über Serumdiagnose des Carcinoms. Wien. med. Wochenschrift, **1907**, Nr. 3.
Sanger, Biolog. test for blood from its medico legal aspect. Thesis.
Schattenfroh, Ueber spezifische Blutveränderungen nach Harninjektionen. Münch. med. Wochenschr., **1901**, und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44.
Schkarin, Ueber Präzipitation bei neugeborenen Kaninchen. (Beitrag zum Studium der künstlichen Ernährung der Neugeborenen.) Arch. f. Kinderheilk., Bd. 46.
Schlossmann & Moro, Zur Kenntnis der Arteigenheit der verschiedenen Eiweißkörper in der Milch. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 14.
Schmidt, W. A., Untersuchung über die Erzeugung hochwertiger Muskeleiweiß-Antisera für die Fleischdifferenzierung. Biochem. Zeitschr., Bd. 5, H. 5 und 6, **1907**.
— Chemische und biologische Untersuchungen von ägyptischen Mumienmaterial, nebst Betrachtungen über das Einbalsamierungsverfahren der alten Aegypter. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 7, Heft 2 und 3, **1907**.
— On the application of the serum precipitin test in meat examination. Cairo scient. journ., Vol. 2, Nr. 18, **1908**.
— Ueber Mumienfettsäuren. Chemikerzeitung, **1908**, Nr. 65.
— Studien über Präzipitinreaktion und erhitzte Eiweißstoffe. Biochem. Ztschr., Bd. 14, Heft 3 und 4.
— Woraus besteht Fleischsaft „Puro"? Med. Klinik, **1908**, Nr. 21.
— Ueber den Hemmungseinfluß (Bindungsfähigkeit) inaktivierten Präzipitogens bei der Präzipitinreaktion. Folia serologica, Bd. 1, **1908**.
— Die Erkennung von Blutflecken und die Unterscheidung von Menschen- und Tierblut in der Gerichtspraxis. Zugleich eine Schilderung der Haupteigenschaften des Blutes, sowie der Blutsverwandtschaft unter den Tieren. In allgemein verständlicher Form dargestellt. Sep.-Abdruck aus der Zeitschrift „Aus der Natur", 5. Jahrg., Leipzig, Quelle & Meyer, **1909**.
— Einige Versuche über die Geschwindigkeit der Inaktivierung (Denaturierung) der präzipitablen Substanz durch Alkalien. Biochem. Zeitschr., Bd. 24, Heft 1—2, **1910**.
— The specificity of the serum precipitin reaction of the proteins. Cairo scient. journ., Vol. 5, Nr. 62, **1911**.

Schmidt, W. A., Ueber ein Präzipitin, welches es ermöglicht, auch gekochtes (unlösliches) Eiweiß zu differenzieren. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13, Heft 2, **1912**.
Schneider, The haemagglutinating and precipitating properties of the beau (Phaseolus). Journ. of biol. chemistry, Vol. 11, Nr. 1, **1912**.
Schüller, Studien über Präzipitinreaktion und erhitzte Eiweißstoffe. Biochem. Zeitschr., Bd. 14, Heft 3 und 4.
— Woraus besteht Fleischsaft „Puro"? Med. Klinik, **1908**, Nr. 21.
— Ueber den Hemmungseinfluß (Bindungsfähigkeit) inaktivierten Präzipitogens bei der Präzipitinreaktion. Folia serologica, Bd. 1, **1908**.
— Der Nachweis von Pferdefleisch durch das biologische Verfahren. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1908**, Heft 2 und 3.
Schulz, A., Zum Kapitel des biologischen Blutnachweises. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1902**, Nr. 18.
— Ueber quantitativen Blutnachweis. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., **1905**, Heft 1.
— Die Technik quantitativer Eiweißbestimmung mit Hilfe der Präzipitinreaktion. Zeitschr. f. Untersuchungen d. Nahrungs- u. Genußmittel, Bd. 12, Heft 5, **1906**.
Schütze, Ueber ein biologisches Verfahren zur Differenzierung der Eiweißstoffe verschiedener Milcharten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**.
— Weitere Beiträge zum Nachweis verschiedener Eiweißarten auf biologischem Wege. Ebenda, Bd. 38, **1901**.
— Ueber Antilaktoseserum (Antipräzipitine). Vereinsbl. der Deutsch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 1.
— Zur Kenntnis der Präzipitine. Festschr. f. v. Leyden, **1902**.
— Ueber weitere Anwendung der Präzipitine. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 45.
— Ueber einige praktische Anwendungen der Präzipitine in der Nahrungsmittelchemie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 47, 151.
— Ueber die Unterscheidung von Menschen- und Tierknochen. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 4.
— Ueber die Anwendung der Ablenkung hämolytischer Komplemente zum Nachweis von Pferdefleisch. Med. Klinik, **1906**, Nr. 18.
— Ueber den forensischen Wert des Neisser-Sachsschen Verfahrens der Komplementablenkung. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 52.
— Zur Frage der Differenzierung von Natur- und Kunsthonig auf biologischem Wege. Med. Klinik, **1910**, Nr. 11, S. 432.
Schwalbe, Beitrag zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Wassermann-Schütze-Uhlenhuthschen Serumprobe auf Menschenblut. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1902**, Nr. 6.
Serafin & Diez, Sulla applicazione della cancro precipitine nella diagnosi del carcinoma gastrico. Giorn. R. accad. med., **1907**, Nr. 3—4.
Sion & Laptes, Die hygienische Differenzierung der Marktmilch und deren Derivate auf biologischem Wege. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 13. Jg., Heft 1 und 2, **1902**.
Sohma & Wilenko, Ueber Meconiumpräzipitine. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Orig., Bd. 3, Nr. 1.
Steffenhagen & Clough, Biologische Untersuchungen über die Herkunft von Knochen. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 46.
Steffenhagen & Schönburg, Untersuchungen über die biologische Differenzierung von Ratten- und Mäuseeiweiß. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Therap., Bd. 8, Heft 4, **1911**.
Stern, Ueber den Nachweis des menschlichen Blutes durch ein Antiserum. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 9.
Stewart, Amer. journ. of physiol., Vol. 11, 250.
Stockis, Ann. de la soc. médico-chirurg. de Liège, Mai **1901**.
Stoenescu, La différenciation du sang par le sérum spécifique. Ann. d'hyg. et de méd. lég., Sept. **1902**.
Strassmann, Schulz & Marx, Bericht über das Neisser-Sachssche Verfahren zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrbuch, Bd. 19, **1908**.
Strauch, Der serodiagnostische Nachweis von Menschenblut vor Gericht. Vortr. auf der 77. Naturforscher-Versammlung in Meran. Aerztl. Sachverst.-Ztg., **1905**, Nr. 21.

Strube, Beitrag zum Nachweis von Blut und Eiweiß auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 24.

Strzyzowski, C., Ueber die Fähigkeit des Tierkörpers, polyvalente präzipitierende Sera zu erzeugen. (Lab. f. phys. Chemie a. d. Med. Univ.-Klinik Lausanne.) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 66, Heft 1/2, **1910**.

— Sur la capacité de l'organisme animal de former des sérums précipitants polyvalents. Schweizer Rundschau f. Med., **1910**, S. 899.

Sutherland, The applicability to medico-legal practice in India of the biochemical tests for the origin of blood-stains. Scientific memoirs by officers of the medical and sanitary departments of the government of India. Calcutta **1910**.

Swierew, B. W., Die Wechselbeziehung zwischen der Präzipitinbildung und der leukocytären Reaktion. (Innere Klin. der milit.-med. Akad. Petersburg.) Russky Wratsch, Bd. 9, Nr. 11, **1910**. Ref. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap., Bd. 2, Heft 16, **1910**.

Taranuchin, W., Die Anwendung der Uhlenhuthschen Probe in Rußland zu forensischen Zwecken. Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., II. Teil, Bd. 4, Heft 1.

Tarchetti, Di un nuovo metodo par differenziare il sangue umano. Gaz. degli ospedali, **1901**, Nr. 60.

Tchistovitch, Etudes sur l'immunisation contre le sérum d'anguille. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 13, 406, **1899**.

Thöni, Die Verwendung der quantitativen Präzipitinreaktion bei Honiguntersuchungen. Mitteil. a. d. Geb. d. Lebensmittelunters. u. Hyg., veröffentl. vom Schweiz. Ges.-Amt, Bd. 2, Heft 2, **1911** und Bd. 3, Heft 2, **1912**.

Todd, Charles, On the recognition of the individual by haemolytic methods. Proc. of the royal society, B, Vol. 82, **1910**.

Trommsdorff, Ueber biologische Eiweißdifferenzierung bei Ratten und Mäusen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 32, 2, **1909**.

Uhlenhuth, P., Neuer Beitrag zum spezifischen Nachweis von Eiweiß auf biologischem Wege. Deutsche med. Woch., 15. Nov. **1900**, Nr. 46.

— Vortrag im Greifswalder med. Verein. 1. Dezember 1900. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 8.

— Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten, im besonderen zum differential-diagnostischen Nachweis des Menschenblutes. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 6, 7. Februar.

— Vortrag im Greifswalder med. Verein, 2. März 1901. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 14, 2. April.

— Ueber eine neue forensische Methode zum Nachweis von Menschenblut. Arch. f. Kriminalanthropologie u. Kriminalistik, **1901**.

— Weitere Mitteilungen über meine Methode zum Nachweis von Menschenblut. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 17, 25. April.

— Vortrag im naturwissenschaftlichen Verein für Neuvorpommern und Rügen. 5. Juni 1901. Ref. Verhandl. des naturwissensch. Vereins, **1901**.

— Weitere Mitteilungen über die praktische Anwendung meiner forensischen Methode zum Nachweis von Menschen- und Tierblut. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 30, 25. Juli.

— Die Unterscheidung des Fleisches verschiedener Tiere mit Hilfe spezieller Sera und die praktische Anwendung der Methode in der Fleischbeschau. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 45.

— Neue Ergebnisse meiner weiteren Untersuchungen über die Unterscheidung der verschiedenen Blutarten. Vortrag im Greifswalder med. Verein, Juli **1902**. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 37.

— Bemerkungen zu dem Aufsatz von Kratter: Ueber den forensischen Wert der biologischen Methode zur Unterscheidung von Tier- und Menschenblut. Arch. f. Kriminalanthropologie u. Kriminalistik, Bd. 10.

— Praktische Ergebnisse der forensischen Sero-Diagnostik des Blutes. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 37 u. 38.

— Zur historischen Entwickelung meines forensischen Verfahrens zum Nachweis von Blut und Fleisch mit Hilfe spezifischer Sera. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1903**, Nr. 16 u. 25.

UHLENHUTH, P., Vortrag im Greifswalder med. Verein, Dez. **1902**. (Ref.) a) Demonstration der Laktoserumreaktion. — b) Demonstration eines Dotterantiserums. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 4 und Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 5.
— Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eiweißarten mit Hilfe spezifischer Sera. Festschr. f. ROBERT KOCH. (60. Geburtstag, 11. Dez. **1903**.)
— Diskussion zu dem Vortrag von MINOVICI: Ueber Blutdifferenzierung vom gerichtlichen Standpunkt. Verhandl. des 5. intern. Kongr. f. angewandte Chemie. Berlin **1903**.
— Ein neuer biologischer Beweis für die Blutsverwandtschaft zwischen Menschen- und Affengeschlecht. Vortrag, gehalten auf der 35. Versammlung der deutschen anthropologischen Gesellschaft in Greifswald, 3. bis 6. August **1904**. Korrespondenzbl. d. deutschen anthropolog. Gesellsch., **1904**, Nr. 10; Die Umschau, **1904**, Nr. 39.
— Präzipitine. Eulenburgs encyklopädische Jahrb. d. ges. Heilk., Neue Folge, Bd. 2, **1904**.
— Der forensische Blutnachweis. Vortrag gehalten auf der 70. Versammlung Deutscher Naturf. u. Aerzte zu Breslau **1904**.
— Der forensische Blutnachweis. Fortschr. d. Med., **1904**, Nr. 3.
— Der forensische Blutnachweis. Wien. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 43 u. 44.
— Ueber die Bestimmung der Herkunft von Mumienmaterial mit Hilfe spezifischer Sera. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 6.
— Das biologische Verfahren zur Erkennung und Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Sammlung von Arbeiten und Gutachten Jena, G. Fischer, **1905**.
— Eine Methode zur Unterscheidung nahe verwandter Blutarten. Verhandl. der 77. Versamml. deutscher Naturf. u. Aerzte in Meran **1905**.
— Ueber den Stand der forensischen Blutuntersuchung. Med. Klinik, **1905**, Nr. 22.
— Ueber die Verwertbarkeit der Komplementablenkung für die forensische Praxis und die Differenzierung verwandter Blut- und Eiweißarten. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, **1906**, Beilage S. 36.
— Komplementablenkung und Bluteiweißdifferenzierung. Deutsche med. Wochenschrift, **1906**, Nr. 31.
— Komplementablenkung und Bluteiweißdifferenzierung. Deutsche med. Wochenschrift, **1906**, Nr. 51.
— Verhandl. des 15. intern. med. Kongresses, Lissabon **1906** (April).
— Der biologische Nachweis der verschiedenen Blutarten und die Blutsverwandtschaft unter den Tieren. Vortrag in der Deutschen Gesellschaft f. Züchtungskunde, Februar **1907**. Verh. d. D. Ges. für Züchtungskunde.
— Ueber die Entwickelung und den jetzigen Stand der biologischen Blutdifferenzierung. Beiheft zur Med. Klinik, **1907**, Heft 9.
— Diskussionsbemerkungen zu dem Vortrag von WEIDANZ: Ueber die Konservierung präzipitierender Sera. 2. Tagung d. Freien Vereinig. f. Mikrobiologie in Berlin **1908**; Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, **1908**.

UHLENHUTH & BEUMER, Praktische Anleitung zur gerichtsärztlichen Blutuntersuchung mittels der biologischen Methode. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1903**, Nr. 5 u. 6.

UHLENHUTH & JUNG, Ueber ein Ausflockungsphänomen in künstlichen Oel-Emulsionen durch Serum normaler und vorbehandelter Tiere. Vortrag im med. Verein zu Greifswald vom 3. Dezember **1904**; Ref. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 14.

UHLENHUTH & WEIDANZ, Technik und Methodik des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens (Präzipitinmethode), mit besonderer Berücksichtigung der forensischen Blut- und Fleischdifferenzierung. Jena, Fischer, 1909 und in KRAUS & LEVADITIS Handbuch, Bd. 2, **1909**.

UHLENHUTH, WEIDANZ & ANGELOFF, Ueber den biologischen Nachweis der Herkunft von Blut in blutsaugenden Insekten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd 28, H. 3, **1908**.

UHLENHUTH, WEIDANZ & WEDEMANN, Ueber Technik und Methodik des biologischen Verfahrens zum Nachweis von Pferdefleisch. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 28, H. 3, **1908**.

UMBER, Zur Chemie und Biologie der Eiweißkörper. Berl. klin. Wochenschr., **1902**.

Vallée & Nicolas, Les sérums précipitants. Bull. de la soc. centr. de méd. vét., T. 21.

Verdier, L., Contribution à l'étude de la differenciation individuelle du sang humain. Thèse du Toulouse, **1906**.

Vincent, Le diagnostic médico-légal. Application de la méthode biologique. Ann. d'hyg., **1904**.

Vogel, Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 72.

Wassermann, A., Verhandl. d. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden **1900**.
— Hämolysine, Cytotoxine und Präzipitine. Samml. klin. Vorträge von Volkmann. Leipzig, Breitkopf & Härtel, **1902**.
— Ueber Agglutinine und Präzipitine. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 62, **1902**.
— Ueber die biologische Mehrleistung des Organismus usw. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 1.
— Ueber das biologische Eiweißdifferenzierungsverfahren. Verhandl. d. 5. intern. Kongr. f. angew. Chemie, Berlin **1903**, Bericht 4.
— Anleitung für die Ausführung der biologischen Eiweißdifferenzierungsmethode.
— Gibt es ein biologisches Differenzierungsverfahren für Menschen- und Tierblut mittels der Präzipitine? Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 12.
— Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 1, **1906**.

Wassermann & Schütze, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 30.
— — Ueber eine neue forensische Methode zur Untersuchung von Menschen- und Tierblut. Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 7. Phys. Gesellschaft Berlin, 8. Febr. **1901**.
— — Ueber die Entwickelung der biologischen Methode zur Unterscheidung von menschlichem und tierischem Eiweiß mittels Präzipitine. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 27.
— — Ueber die Spezifität der Eiweißpräzipitinsera und deren Wertbemessung für die Praxis. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 11.

Wegner, Monatsschr. f. Unfallheilk., **1902**.

Weichardt, Recherches sur l'antispermatoxine. Ann. de l'inst. Pasteur, **1901**, Nr. 11.
— Ueber die Syncytiotoxine. Hyg. Rundschau, **1903**.
— Ueber den biologischen Blutnachweis. Verhandl. d. 5. intern. Kongresses f. angew. Chemie, Berlin **1903**, Bericht 4.
— Der Nachweis individueller Blutdifferenzen. Hyg. Rundschau, **1903**, Nr. 15; Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. usw., **1905**.
— Zur Frage des Nachweises individueller Blutdifferenzen. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin u. öffentl. Sanitätsw., 3. Folge, Bd. 29, H. 1.
— Weiterer Beitrag zur Frage des biologischen Blutnachweises. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 25; Zeitschr. f. Med.-Beamte, Bd. 20, **1902**.

Weidanz, Die Anwendung des biologischen Verfahrens zum Nachweis von Pferdefleisch. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 18. Jahrg., H. 3, **1907**.
— Zur Technik der sterilen Filtration. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, H. 6, **1908**.
— Ueber die Konservierung präzipitierender Sera. Vortrag in der freien Vereinigung f. Mikrobiol. zu Berlin am 13. Juni **1908** und Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 29, Heft 2, **1908**. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, Beiheft.
— Ueber den biologischen Nachweis der Herkunft von Blut in blutsaugenden Insekten. Demonstration a. d. freien Vereinig. f. Mikrobiol. zu Berlin **1908**. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, **1908**.
— Zur Technik und Methodik der biologischen Eiweißdifferenzierung. Vortrag, gehalten am 23. September **1908** auf der 80. Versamml. Deutscher Naturf. u. Aerzte zu Köln. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 37, Suppl.-H. 2, **1909**.

Weidanz & Borchmann, Vergleichende Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Präzipitinreaktion und der Komplementbindungsmethode zum Nachweis von Pferdefleisch. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 28, Heft 3, **1908**.

Weil, Properties of ascitic fluids, especially in cases of cancer. Journ. of med. res., Vol 23, **1910**.

Weil-Hallé & Lemaire, Action empêchante d'un antiserum sur la production de précipitine. Soc. de Biol., T. 60, **1902**.

WEINBERG, Sérodiagnostic de l'échinococcose. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 23, 1909.

WELLS & OSBORNE, The biological reactions of the vegetable proteins. Journ. of inf. dis., Vol. 8, Nr. 1, Januar 1911.

WELSH & CHAPMAN, On the main source of precipitable substance and the role of the homologous proteid in precipitin reactions. Reprinted from the proceedings of the royal society, B, Vol. 78, 1906.

— Precipitin antisera and their standardisation. Journ. of hyg., T. 6, Nr. 3, 1906.

— Precipitin reactions in relation to state medicine and the public health. Sydney, Bridge-Street, W. F. Schmith, 1907.

— A note on precipitins. Australasian med. gaz., Jan. 1906.

— The precipitin reaction in hydatid disease. Lancet 1908, Vol. 1.

— On the certain phenomena of inactivation exhibited by precipitin antisera. Proc. roy. soc., Vol. 79, 1907.

— On the weight of precipitin obtainable in precipitin inter-actions with small weights of homologous protein. Proc. royal soc., Vol. 80, 1908.

— — Some applications of the precipitin reaction in the diagnosis of hydatid disease. Lancet, Vol. 176, 1909.

— — On the differentiation of proteins of closely related species by the precipitin reaction. Journ. of hyg., Vol. 10, 1910.

— — On the interpretation of the precipitin reaction. Brit. med. journ., 1910, Vol. 2.

WELSH, CHAPMAN & STOVEY, Some applications of the precipitin reaction in the diagnosis by antiel disease. Lancet, 1909.

WENDELSTADT & FELLMER, Beitrag zur Kenntnis der Immunisierung durch Pflanzeneiweiß. Zeitschr., f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Bd. 8, H. 1, 1910.

WHITNEY, W. F., Notes on the production of the test-serum in rabbits. Boston med. and surg. journ., 1902, Nr. 146.

WILDE, Ref. Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 51.

WILENKO, Ueber Spezifizität der Präzipitine erzeugt durch Kotsekrete. Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 48 und Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., Bd. 1, Heft 2.

— Ueber das Präzipitationsvermögen pflanzlicher Eiweißstoffe. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 91.

WINDMÜLLER, Untersuchungen über den Nachweis des Pferdefleisches in Koch- und Brühwürsten mittels des biologischen Verfahrens. Vet.-med. Inaug.-Diss. Berlin 1912.

WINKLER & WYSCHELESSKY, Die Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung als Hilfsmittel zum Nachweis der Trypanosomenkrankheiten, im besonderen der Beschälseuche. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1911, Nr. 51.

WITTE, Die biologische Diagnose des Carcinoms, unter besonderer Berücksichtigung des Magencarcinoms. Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 25 u, 26.

WLADIMIROFF, Ueber Agglutination bakterienfreier Filtrate von Rotzkultur. St. Petersb. med. Wochenschr., 1898 und 1900 und KOLLE-WASSERMANNS Handb. der pathogenen Mikroorganismen.

WOLFF, Ueber den jetzigen Stand des serodiagnostischen Verfahrens zur Unterscheidung der verschiedenen Arten von Blut, Milch usw. Sep.-Abdr. aus dem offiziellen Bericht der I. Hauptversammlung des Deutschen med. Beamtenvereins am 15. und 16. Sept. 1902. Zeitschr. f. Med.-Beamte, 1902.

WOOD, E. S., Medico-legal examination of blood-stains. Boston med. and surg. journ., Vol. 145, 1901.

— The serum test for blood. Ebenda, Vol. 146, 1902.

YAMAGUCHI, K., Ueber die Präzipitinreaktion der pflanzlichen Eiweißstoffe. Kenbikio, 1912, Nr. 100; Ref. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., II. Teil, Bd. 6, Heft 11, S. 871.

YOSHINAGA, FUKUTARO, Die Untersuchung des verfälschten Schildkrötenfleisches. Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 49.

ZIEGLER, Die Serumdiagnose verschiedener Blutarten und ihrer Bedeutung für die forensische Medizin. Centralbl. f. Path., 1902.

Ziemke, Die neuen Methoden des forensischen Blutnachweises. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1900**. Ber. über Vers.
— Zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut mit Hilfe eines spez. Serums. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 26.
— Weitere Mitteilungen über die Unterscheidung von Menschen- u. Tierblut usw. Ebenda, **1901**, Nr. 42.
— Ueber die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffes verschiedener Tiere gegenüber Alkalien usw. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. usw., **1901**, Nr. 22.
— Bericht über die I. Hauptversammlung des Deutschen Medizinalbeamtenvereins zu München, **1902**.
Zülzer, Zur Frage der biologischen Reaktion auf Eiweiß in Blut und Harn. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 14.
Zupnik, Ueber die Spezifizität der Bakterienpräzipitine. Wien. klin. Woch., **1907**.

VI.

Chemotherapie.

Von

Paul Ehrlich und **Richard Gonder**,
Frankfurt a. M.

Einleitung.

Die Einführung des Zellbegriffes als letzte biologische Einheit durch SCHWANN war für die Erkenntnis der Organismenwelt und für die gesamte Biologie wohl einer der größten und bedeutendsten Fortschritte in der Geschichte der Medizin und Naturwissenschaften. Mit Hilfe des mit der Zeit immer mehr verbesserten Mikroskops war es möglich, die Zellen, auf welche alles, was im Organismus vor sich geht, wie Assimilation und Desassimilation etc., in letzter Linie zurückzuführen ist, voneinander zu differenzieren. Vermöge ihrer Differenzierung, der Bildung bestimmter Organe führen die Zellen verschiedene Funktionen aus. Aber mit der Ausdifferenzierung der Zellen vermittels des Mikroskops und mikroskopischer Hilfsmittel allein kann das Problem des Zelllebens nicht erschlossen werden. Denn das, was in den lebenden Zellen vor sich geht, ist doch im wesentlichen chemischer Art. Und das liegt an der Grenze der Sichtbarkeit. Es war daher nötig, um in den Bau des feinsten Chemismus eindringen zu können, den Zellbegriff in eine große Zahl von Partialfunktionen zu zerlegen. Neue Forschungsmethoden mußten darum geschaffen werden, welche nicht nur zum Verständnis der Lebensvorgänge in der Zelle überhaupt beitragen konnten, sondern die auch *die Grundlage für eine wirklich rationelle Verwendung von Arzneistoffen* wurden. Eine dieser neuen Forschungsmethoden, die erst in den letzten Jahren zu einem ungeheuren Aufschwung kam, ist *die Chemotherapie, die Wissenschaft, die sich mit der Wirkung und dem Wirkungsmechanismus chemischer Substanzen und vornehmlich der Arzneimittel auf die Zelle, resp. auf die Krankheitserreger beschäftigt.*

In früheren Zeiten nahm der Arzt seine Heilstoffe aus dem reichen Schatz der Natur, heute greift er dank dem großen Fortschritt der Chemie auch zu chemischen Mitteln, um mit deren Hilfe die Krankheit an der Wurzel zu fassen. In *systematischer Weise Heilmittel ausfindig zu machen, die sich als spezifisch, d. h. gegen die Krankheitserreger gerichtet erweisen, ist die Hauptaufgabe der Chemotherapie.* Die Vorbedingungen

für ein solches Arbeiten waren natürlich die großen Entdeckungen der letzten 50 Jahre auf dem Gebiete der Krankheitserreger. Erst eine genaue Kenntnis der pathogenen Mikroorganismen, die Ausdifferenzierung durch gewisse Farbstoffe, das Studium der Entwicklungsgeschichte der Krankheitserreger, überhaupt der gesamten Biologie der Parasiten konnten das Studium der Krankheiten im rascheren Lauf fördern und bessere Wege erschließen zur rationellen Bekämpfung der Krankheiten. Die bedeutungsvollen Arbeiten R. Kochs und L. Pasteurs zeigten den ersten Weg, wie Bakterien reingezüchtet und auf gesunde Tiere übertragen werden konnten. Die experimentelle Uebertragung auf das Tier ermöglichte erst die richtige therapeutische Arbeit. Welche Früchte diese grundlegenden Arbeiten tragen konnten, beweisen die Erfolge L. Pasteurs in der Bekämpfung der Tollwut, die Tuberkulosestudien R. Kochs bei der Bekämpfung der Tuberkulose und die Behringsche Entdeckung der Antitoxine, die im Diphtherieserum den idealsten Heilstoff bilden. Damit waren die Grundlagen für die Serumtherapie geschaffen, und wir haben auch eine mächtige Waffe in der aktiven und passiven Immunisierung, die sich bei vielen Infektionskrankheiten bewährt hat. Aber es zeigte sich, daß gar viele, schwere Infektionskrankheiten, besonders chronischer Art, die namentlich durch Protozoen oder den Protozoen nahestehende Mikroorganismen (Spironemaceen) hervorgerufen werden, auf serumtherapeutischem Weg nicht zu beeinflussen waren. Hier müssen also andere Heilmittel helfen. An Stelle der Immunsera mußten chemische Heilmittel treten.

Seit langer Zeit ist ja schon bekannt, daß chemische Stoffe schädliche Bakterien und andere der menschlichen Kultur feindliche Tiere oder Pflanzen auch höherer Organisation abzutöten vermögen. Die mannigfaltigen Desinfektionsmittel sind hier zu erwähnen. Aber derartige Desinfektionsmittel im Organismus zur Abtötung schädlicher Parasiten oder Bakterien anzuwenden, stößt meist auf die größten Schwierigkeiten. Der bekannte Versuch R. Kochs, mit Milzbrand infizierte Laboratoriumstiere mit Sublimat zu sterilisieren, scheiterte daran, daß das Sublimat größere Verwandtschaft zu dem Organismus besaß, als zu den Bakterien. Die vom Tier vertragene Maximaldosis reichte nicht aus, die Bakterien abzutöten. Die Desinfektionsmittel sind meistens auch starke Zellgifte, die nicht nur den Parasiten treffen, sondern auch in viel höherem Maße den Organismus. Mittel mußten also gefunden werden, die wenig oder gar nicht „organotrop", d. h. mit den Organzellen in engere Verbindung treten, dagegen stark „parasitotrop" sind, d. h. in engste Beziehungen zu den Parasiten treten, ohne dabei den Organismus zu schädigen. Damit war die Zusammenarbeit von Chemie und biologischem Tierexperiment als ein Hauptterfordernis für die Chemotherapie gegeben.

Bei der Wirkung chemischer Agentien auf den menschlichen oder tierischen Körper kommt eine Reihe von Faktoren in Betracht. In erster Linie hängt die Wirkung davon ab, auf welchem Wege das Agens in den Körper hineingelangt. Von Unterschied wird es sein, ob man ein Arzneimittel der Atmungsluft beimengt, ob man dasselbe in die Subcutis, direkt in die Blutbahn oder per os einbringt. Im letzten Falle z. B. unterliegt das Pharmakon den Einwirkungen der Sekrete zahlreicher, sehr verschiedener Drüsen. In zweiter Linie

kommt die Form in Frage, in welcher das Arzneimittel gegeben wird. Für die Art und namentlich für den zeitlichen Ablauf der Reaktion ist es wichtiger, ob man ein Mittel als Gas, in Lösung oder in Substanz gibt. Im letzteren Falle müssen diese erst in dem Körper gelöst werden. Vom Darm aus ist allerdings auch eine Aufnahme fester Körperchen möglich. Gasförmige Körper werden von der Lunge aus resorbiert. Schließlich wird die Wirkung davon abhängen, ob das einverleibte Mittel in den Körpersäften, der Lymphe und dem Blute löslich ist. Gelangt eine Lösung eines chemischen Körpers, bzw. ein Gas auf einem der eben beschriebenen Wege in die Zirkulation, so sind wiederum eine Reihe Möglichkeiten gegeben. Eine ganze Anzahl von Mitteln laufen durch den Körper wie durch ein Filter hindurch, sie werden quantitativ und qualitativ unverändert durch Nieren und Haut wieder ausgeschieden, ohne daß sie irgendeine Wirkung entfaltet haben.

Andere Mittel aber erweisen sich als different, sie wirken zum Teil nur auf die Körperflüssigkeiten, zum Teil dagegen treten sie zu den Zellen in Wechselbeziehungen. Am besten läßt sich dies an den Farbstoffen direkt beobachten, von denen z. B. Eosin sämtliche Gewebe des Körpers gleichmäßig färbt, während Neutralrot vielfach die Granula der Zellen färbt und Methylenblau eine spezifische Verwandtschaft zu Nervenfasern zeigt. Wieder andere, und *diese sind es, welche uns hier zu beschäftigen haben, zeigen eine Affinität zu den körperfremden, aber im Organismus enthaltenen Zellen, zu den Parasiten.* Längst bekannte Beispiele sind das Chinin und das Quecksilber. In neuerer Zeit sind eine Anzahl von erst jetzt synthetisch dargestellten chemischen Substanzen (Farbstoffe und Arsenverbindungen und viele andere) hinzugekommen.

Auf Grund langjähriger Untersuchungen über die Verteilung gewisser Vitalfarbstoffe im tierischen Organismus kam Ehrlich zu bestimmten Anschauungen über die Verwandtschaft chemischer Substanzen zu den Körperzellen. Je nach der Konstitution der angewandten Farbstoffe konnten die verschiedensten Lokalisationen der Substanzen im Organismus nachgewiesen werden. So unterschied Ehrlich neurotrope, lipotrope und polytrope Farbstoffe, da sie sich vornehmlich im Nervensystem, im Fettgewebe etc. aufspeicherten. Methylenblau z. B. gestattet beim Frosch und dessen Parasiten sogar, vital angewandt, im Mikroskop den Verlauf der feinsten Nervenfasern festzustellen. Neutralrot färbt fast in allen Zellen die sogenannten Granula. Ebenso wie diese Farbstoffe besondere Affinität zu gewissen Zellen im Organismus zeigten, so mußten auch Stoffe vorhanden sein, die ihre Tropie gegen die Parasiten richten. Diese Anschauungen führten Ehrlich zu den sogenannten Prinzipien der spezifischen Bindung, der primären Verankerung der Toxine und zur Theorie der Seitenketten der Zellen und der verschiedenen Gruppen der Moleküle, die so überaus befruchtend wirken konnte.

Nutrizeptoren, Serumfestigkeit.

Diejenigen Zellkomponenten, die befähigt sind, Nährstoffe für die Zelle aufzunehmen, zu assimilieren, bezeichnet Ehrlich als „*Nutrizeptoren*“. Bei dem komplizierten System und der unendlichen Vielfältigkeit und Spezifität der Zellfunktionen muß naturgemäß eine

große Reihe von Nutrizeptoren existieren, die immunisatorisch ganz allgemein in zwei Arten differenziert werden können: in solche, welche die einfachsten Funktionen haben, wie die Aufnahme von Fettsubstanzen oder Zuckerarten, und die nicht zur Bildung spezifischer Antikörper Anlaß geben, dann solche, die nach ihrer Resorption spezifische Antikörper im Blut erscheinen lassen.

Besonders wichtig ist das Studium der Nutrizeptoren der Parasiten, da diese nach Abtötung der Bakterien im Organismus die Bildung der spezifischen, parasitenfeindlichen Antikörper auslösen. Tötet man durch ein chemotherapeutisches Agens bei einem infizierten Tier die Hauptmenge der Parasiten ab, so entstehen diese Antikörper, die ihrerseits imstande sind, den Rest der vom Pharmakon übriggelassenen Parasiten zu vernichten. Ist solches der Fall, so wird durch eine scheinbar zur Abtötung aller Parasiten ungenügende Dosis vollkommene Heilung ausgelöst, wie das z. B. bei der Behandlung der Frambösie mit Salvarsan — um nur ein Beispiel anzuführen — geschieht.

Aber nicht unter allen Umständen ist der Verlauf ein so glücklicher. Es hat sich nämlich gezeigt, daß gar nicht selten sich einzelne Bakterien der abtötenden Wirkung der Antikörper entziehen und daß sie dann allmählich sich den Antikörpern anpassen — serumfest werden. Durch diese Momente ist ein sehr inniges Verhältnis zwischen Serumfestigkeit und Chemotherapie gegeben, und es dürfte sich daher verlohnen, etwas näher auf diese Vorgänge einzugehen.

Die grundlegenden Arbeiten über diese Probleme sowie auch über die Grundprinzipien der Chemotherapie wurden an einzelligen Mikroorganismen, zumeist an Trypanosomen, ausgeführt. Diese Parasiten sind trotz ihrer Einzelligkeit schon hoch organisierte Formen, an denen leicht mikroskopisch morphologische Details festzustellen sind; sie gestatten vor allem auch durch die leichte Uebertragung auf Laboratoriumstiere ein gutes und sicheres Experimentieren. Wie eine folgende Tabelle zeigt, ist ein serumfester Stamm sehr leicht zu züchten. Die bequemste Art ist folgende:

Man infiziert eine Maus mit einem normalen Ausgangsstamm (in unserer Tabelle Trypanosoma brucei A). Sobald im Blut viele Trypanosomen erscheinen, heilt man das Tier durch ein geeignetes Mittel (z. B. Salvarsan). Darauf verschwinden die Trypanosomen sehr schnell. Am zweiten oder dritten Tag nach der Injektion oder auch später infiziert man die geheilte Maus von neuem mit dem Ausgangsstamm. Nach einer gewöhnlich sehr verlängerten Inkubationszeit nach mehr oder weniger langer Zeit treten dann im Blute der Maus Trypanosomen auf, die die Maus rasch zum Tode führen.

Ueberträgt man diese Trypanosomen auf Mäuse, die vorher mit dem Ausgangsstamm infiziert waren und geheilt wurden (Tab. 1, B), und auch auf normale Mäuse (Tab. 1, C), so gehen die Infektionen gleichmäßig an, und die Tiere verfallen ungefähr zu gleicher Zeit dem Tode. Der erste Versuch (in Tab. 1 Mäuse A) ist für die beiden letzten Experimente (Tab. 1, Mäuse B, C) gleichsam die Kontrolle. Denn bringt man den Ausgangsstamm auf eine mit dem Ausgangsstamm infizierte und geheilte Maus, so geht die Infektion nicht sogleich an, sondern erst nach einer mehr oder weniger langen Zeit. Der oben gewonnene Trypanosomenstamm (Tab. 1, Mäuse A) hat also eine biologische Abänderung erfahren. Einige Trypanosomen von

den vielen injizierten sind der Antikörperwirkung nicht verfallen, sondern haben ganz allmählich eine Abänderung erfahren, d. h. sie sind serumfest oder antikörperfest geworden.

Das gleiche erreicht man auf andere Art ebenfalls sehr bequem. Eine gut mit Tryp. brucei (s. Tab. 1, Mäuse a) infizierte Maus wird mit einer ungenügenden Dosis, d. h. nicht sterilisierenden Dosis behandelt. Dann verschwinden die Trypanosomen auch sehr bald aus dem Blute. Nach mehr oder weniger langer Zeit tritt aber spontan ein Rezidiv ein. Auch hier ist es zu einer Antikörperbildung gekommen. Denn einige, nicht vom Heilmittel getroffene Trypanosomen, die versteckt in den Organen oder in den feinen Blutkapillaren zurückblieben, passen sich allmählich den im Blute zirkulierenden Antikörpern an und können dann ungeschädigt nach einer kürzeren oder längeren Zeit wieder im Blute auftreten und sich vermehren, wodurch der Tod der Maus herbeigeführt wird. Der so entstandene „Rezidivstamm" hat andere biologische Verhältnisse, als der Ausgangsstamm. Impft man diesen Rezidivstamm auf Mäuse ab, so erliegen sie ebenso schnell dem Tode, wie die mit dem Ausgangsstamm infizierten Mäuse (Kontrolle zu a). Auch dieser Rezidivstamm läßt sich leicht auf Mäuse übertragen, die mit dem Ausgangsstamm infiziert und geheilt wurden (Tab. 1, Mäuse b), und zwar geht die Infektion in ebenso schneller Weise vor sich, wie eine normale Infektion. Mit dem Serum der vom Ausgangsstamm geheilten Mäuse können die Trypanosomen des Ausgangsstammes abgetötet werden, nicht aber die Trypanosomen der oben gewonnenen Rezidivstämme (Ehrlich, Franke, Roehl, Gulbranson, Levaditi, Mutermilch, Mesnil, Leboeuf und andere).

Tabelle 1.

Mäuse A.		Mäuse B.	
1. Tag	Infiziert nit normalen Tryp. brucei (Ausgangsstamm)	1. Tag	Infiziert wie Mäuse A
2. „	+ w	2. „	+ w
2. „	++	3. „	++
4. „	+++ 1 ccm $^{1}/_{400}$ Salvarsan intravenös	4. „	+++ 1 ccm $^{1}/_{400}$ Salvarsan intravenös
5. „	—	5. „	—
6. „	—	6. „	—
7. „	—	7. „	—
8. „	— Infiziert mit d. Ausgangsstamm, wie oben	8. „	—
9. „	—	9. „	—
10. „	—	10. „	—
usw. bis		17. „	— Infiziert aus Rezidivstamm von Mäuse A
15. Tag	+ w Rezidivstamm		
16. „	++	18. „	+ w
17. „	+++	19. „	++
		20. „	+++
18. „	tot	21 „	tot

Kontrolle		Mäuse C.	
1. Tag	Infiziert wie Mäuse A und B	1. Tag	Infiziert aus Rezidivstamm von Mäuse A
2. „	+ w	2. „	+ w
3. „	++	3. „	++
4. „	+++	4. „	+++
5. „	tot	5. „	tot

Mäuse a.

Tag	
1. Tag	Infiziert wie oben A
2. „	+ w
3. „	++
4. „	+++ 1 ccm $^1/_{10000}$ Salvarsan intravenös
5. „	—
6. „	—
7. „	—
8. „	—
9. „	—
10. „	—
11. „	+ w Rezidivstamm →
12. „	++
13. „	+++
14. „	tot

Kontrollen verlaufen ebenso wie im obigen Experiment

Mäuse b

Tag	
1. Tag	Infiziert wie oben A und B
2. „	+ w
3. „	++
4. „	+++ 1 ccm $^1/_{400}$ Salvarsan intravenös
5. „	—
6. „	—
7. „	—
8. „	—
9. „	—
10. „	—
13. „	— Infiziert aus Rezidivstamm von Mäuse a
14. „	+ w
15. „	++
16. „	+++
17. „	tot

Mäuse α

Tag	
1. Tag	Infiziert aus dem Rezidivstamm aus A oder a
2. „	+ w
3. „	++
4. „	+++ 1 ccm $^1/_{400}$ Salvarsan intravenös
5. „	
6. „	—
7. „	—
8. „	—
9. „	— Infiziert mit Ausgangsstamm wie A
10. „	+ w
11. „	++
12. „	+++
13. „	tot

Mäuse β

Tag	
1. Tag	injiziert wie α
2. „	+ w
3. „	++
4. „	+++ 1 ccm $^1/_{400}$ Salversan — intravenös
5. „	—
6. „	--
7. „	—
8. „	—
9. „	— Infiziert mit Rezidivstamm wie α und β
10. „	—
11. „	— !!
12. „	—
13. „	—

Kontrolle, Ausgangsstamm

Tag	
1. Tag	Infiziert mit Ausgangsstamm intraperitoneal
2. „	+ w
3. „	++
4. „	+++
5. „	tot

Kontrolle, Rezidivstamm

Tag	
1. Tag	Infiziert wie Rezidivstamm wie α intraperiional
2. „	+ w
3. „	++
4. „	+++
5. „	tot

Diese biologische Abänderung (die Serumfestigkeit) vererbt sich, ist also durchaus nicht so unwesentlicher Art. Man kann durch viele hundert Passagen die Rezidivstämme weiter verimpfen, ohne daß die abgeänderte Eigenschaft der Festigkeit gegen die durch die Abtötung des Ausgangsstammes erzeugten Antikörper verloren geht. Ehrlich hat im Verein mit seinen Mitarbeitern Dr. Röhl und Frl. Gulbransen für diesen Vorgang eine Erklärung gegeben, die bei der Wichtigkeit der Rezidivstammbildung besonders bei Bekämpfung der Trypanosomiasen von so großer Wichtigkeit ist, daß sie hier des näheren erörtert werden soll.

„In dem Ausgangsstamm ist eine bestimmte Gruppe „A" von Nutrizeptoren einheitlicher Art in reichem Maße vorhanden. Bei der Abtötung der Parasiten innerhalb des Tierkörpers wirkt durch die Auflösung der Parasitenleiber die Gruppe „A" als Antigen und ruft den Antikörper hervor, der natürlich in enger Verwandtschaft zur Gruppe „A" stehen muß. Dieser Antikörper wird, wenn man ihn in vitro

oder in vivo mit einem lebenden Parasiten in Berührung bringt, verankert, wodurch die Parasiten eine biologische Abänderung erfahren, die zum Rezidivstamm führt. Die ursprüngliche Gruppierung „A" verschwindet, und es tritt an deren Stelle eine neue Gruppierung „B". Wie die Tabelle 1 (Mäuse α und β) zeigt, läßt sich dieser Vorgang ebenfalls sehr gut experimentell demonstrieren. Ein geheilter Rezidivstamm kann wohl wieder mit dem Ausgangsstamm infiziert werden (α), eine Nachimpfung aber des Rezidivstammes mit dem Rezidivstamm geht zunächst nicht an (β). Beide Stämme also, Ausgangsstamm und Rezidivstamm, sind nicht identisch und müssen demgemäß zwei verschieden funktionierende Gruppierungen besitzen. Eine neue Rezeptorenart entsteht, während auf immunisatorischem Weg ein Rezeptor verschwand. Man hätte annehmen können, daß diese Antikörper direkte Giftwirkungen auslösen, toxophore oder trypanolytische Gruppen enthalten, so daß die Verankerung eine Abtötung der Zellleiber auslösen müßte. Dem ist aber nicht so. Denn neben den gewöhnlichen Trypanosomenstämmen, die nur eine einheitliche Gruppierung „A", „B", „C" etc. enthalten, und die als „Unionen" bezeichnet werden, kommen andere Stämme vor, die gleichzeitig zwei Gruppierungen, z. B. „A" und „B" in ihrem Protoplasma besitzen und deswegen „Binionen" genannt werden. Ein solcher Binio A—B kann nur dann eine Schädigung erfahren, wenn gleichzeitig die Antikörper „A" und „B" einwirken. Er erfährt aber durchaus keine Schädigung, wenn der eine oder andere Antikörper allein in Wirkung tritt. Aus diesem Versuch geht hervor, daß die Anwesenheit von Antikörpern keine direkte toxische Wirkung auf die Trypanosomen ausübt, sondern die Wirkung kommt zustande, erst wenn die Antikörper die Zufuhr der Nährstoffe verhindern. Ein Binio „A—B" kann, wenn seine Gruppierung „A" durch die Antikörper verschlossen wird, vermittels seiner Gruppierung „B" weiter vegetieren und umgekehrt. Ebenso kann man auch Plurionen unterscheiden mit vielen Gruppierungen.

Mischt man Trypanosomen im Reagenzglas mit verschiedenen Mengen Serum (Antikörper), so erfolgt eine Abtötung erst bei starken Konzentrationen, die die Ernährungszufuhr vollkommen abbinden. Es bildet sich ein Rezidivstamm bei geeigneter schwächerer Konzentration, die dem Parasiten eine noch schwache Lebensfähigkeit gewähren kann. Dabei erfolgt auch die Abänderung; ob man diese als Mutation oder Variation bezeichnen soll, ist vorderhand belanglos. Die Abänderung ist auf den Hunger des Protoplasmas eingestellt, auf dessen Einfluß neue potentielle Anlagen des Trypanosoms zur Entfaltung kommen. Damit ist auch der beste Nachweis erbracht, daß die Gruppierungen im wesentlichen als Nutrizeptoren aufzufassen sind. Ehrlich bezeichnet derartige Antikörper, die rein antinutritiv wirken, als „atreptisch" und legt ihnen mit Rücksicht auf die gesamte Biologie eine sehr große Rolle bei.

Chemozeptoren, Arzneifestigkeit.

Für die Chemotherapie war es nun ein Haupterfordernis, auch für die Wirkungsweise der Arzneimittel eine Erklärung zu finden. Es kam darauf an, nachzuweisen, daß die Parasiten in ihrem Protoplasma bestimmte Gruppierungen besitzen, die die Fesselung bestimmter chemischer Substanzen bedingen.

Dabei stellte es sich aber heraus, daß die gestellte Frage, ob auch für die Aufnahme anderer weniger komplizierter Substanzen analoge Funktionsgruppen, wie wir sie bei den serumfesten Stämmen kennen gelernt haben, vorhanden sind, sich viel schwieriger gestaltete. Ehrlich gelangte erst auf einem Umwege, und zwar führte derselbe über die arzneifesten Stämme, zu der richtigen Erklärung. Er gelangte zu der Anschauung, daß im Protoplasma der Parasiten gewisse Gruppierungen vorhanden sind, die imstande sind, sich mit gewissen Gruppierungen der Arzneimittel zu verbinden. Diese Affinitäten nennt er in Anlehnung an die Immunitätslehre Chemozeptoren.

Anmerkung: Der einzige, welcher schon vorher in der Zelle rezeptive Substanzen, die für Chemikalien (Alkaloide) besondere Affinität besitzen, den Begriff der Rezeptoren für chemische Substanzen also, angenommen hat, war Langley.

Für die einfachsten Zellfunktionen, wie z. B. für die Sauerstoffaufnahme war die Erklärung einfacher zu geben. Man konnte im Erythrocytenplasma bestimmte Gruppierungen annehmen, die zum Eisen sehr große Verwandtschaft besitzen, um mit ihm bestimmte komplexe Verbindung von charakteristischen Funktionen des Hämoglobinmoleküls, die Bindung an Sauerstoff einerseits und Kohlenoxyd und Blausäure andererseits bilden*). Die Blutkörperchen sind demnach durch eine reiche Anwesenheit eisenhaltiger Zeptoren, die als Oxygenozeptoren wirken, ausgezeichnet. Und ähnlich dürfte es sich wohl mit den kupferhaltigen Respirationspigmenten niederer Tiere verhalten. Außerdem scheinen auch bestimmte Zeptoren zu existieren, die organisch gebundene Halogene fixieren können. Die Erfahrung, daß nach Eingabe von Jod-, Brom- und Chlorbenzol (nicht aber nach anderen Derivaten des Benzolkernes) im Urin Parabromphenylcystine auftauchen, führt dazu, daß diese Halogenozeptoren mit Cystinresten, die an der Zelle haften, in enger Verbindung stehen.

Das gründliche Studium des wichtigen Zusammenhangs von Konstitution und Wirkung der Arzneimittel führte dann auch Ehrlich und seine Schule zu der Erkenntnis, daß auch die Parasiten ganz bestimmte Angriffsstellen besitzen, präformierte Chemozeptoren. Während der Beweis einer Präformation für die Nutrizeptoren durch den Uebertritt der losgelösten Rezeptoren ins Blut so leicht zu erbringen war, ist er für die einfacher gebauten Chemozeptoren nicht auf diese Weise zu geben, da dieselben nicht zur Abstoßung gelangen. Es ist Ehrlich und seinen Mitarbeitern Franke, Browning & Roehl gelungen, besondere Trypanosomenstämme zu züchten, die gegen trypanosomenfeindliche Medikamente fest sind, d. h. die durch die höchsterträglichsten Dosen dieser Medikamente in keiner Weise mehr beeinflußt werden konnten. Die parasitenfeindlichen Stoffe waren Körper aus der Arsenreihe, Fuchsin und saure Azofarbstoffe aus der Benzopurpurinreihe, Trypanrot und später das von Mesnil aufgefundene Trypanblau. Die gefestigten Stämme waren

*) In dieser Beziehung sei nur auf die interessante Arbeit von Manchot über kohlenoxydbindende Eisensalze hingewiesen. Manchot fand, daß das Einwirkungsprodukt von Ammoniak auf Nitrobromidnatrium durch das von Hoffmann entdeckte Trinatriumferro-penthacyan-monammin imstande ist, ähnlich wie das Hämoglobin Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff zu binden. Es ist so bewiesen, daß es im Prinzip möglich ist, auf künstlichem Wege eisenhaltige Komplexe darzustellen, die z. B. ein ähnliches Gasbildungsvermögen wie der Blutfarbstoff besitzen.

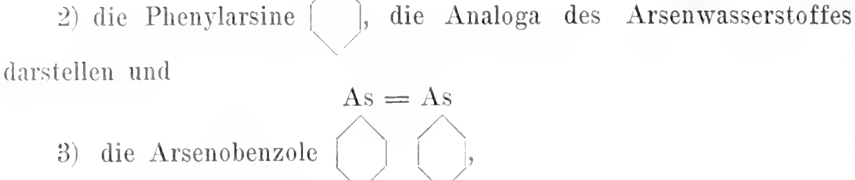
vor allem durch eine *ausgesprochene Stabilität der erworbenen Eigenschaften* charakterisiert. *Ein gegen Arsenikalien gefestigter Stamm behält seine einmal erworbene Festigkeit gegen Arsen über viele Jahre hindurch* bei. Dabei ändern viele hundert Passagen durch Mäuse oder andere Tiere nichts. Ein zweites Charakteristikum und sehr wesentlich für die Arzneifestigkeit ist *eine strenge Spezifität, welche darin besteht, daß sie sich nicht auf eine bestimmte Einzelverbindung beschränkt, sondern auf die ganze chemische Gruppierung, welcher die Einzelverbindung angehört,* Bezug hat. So ist ein gegen Fuchsin gefestigter Stamm nicht allein gegen Fuchsin fest, sondern auch gegen eine ganze Reihe von verwandten Verbindungen, gegen Triphenylmethanfarbstoffe fest, z. B. gegen Malachitgrün, Aethylgrün u. a. Ein so gefestigter Stamm ist dagegen noch durch Trypanrot oder durch Arsenikalien zu beeinflussen. Die gleiche Spezifität zeigen auch die gegen Arsenikalien oder gegen Trypanrot gefestigten Stämme. Es müssen also hier im Parasitenleibe gegenüber diesen drei Körperklassen drei streng voneinander geschiedene Zellfunktionen vorliegen. Durch sukzessive Behandlung *eines* Trypanosomenstammes mit den schon erwähnten Stoffen kann man schließlich auch einen *dreifach gefestigten Stamm erzielen, der gegen alle Vertreter der drei erwähnten Klassen gefestigt* ist. Gerade solche vielfach gefesteten Stämme sind für den im Laboratorium arbeitenden Chemotherapeutiker von allergrößter Wichtigkeit. Bei maximaler Festigkeit gegen bekannte parasitizide Chemikalien lassen sich dann rascher neue Typen trypanozider oder spirillizider, überhaupt parasitizider Agentien erkennen. Sollte beispielsweise eine neue Substanz, die normalerweise einen normalen Trypanosomenstamm abtötet, auf ihren Heiltypus geprüft werden, so läßt man diese Substanz auf den dreifach gefestigten Stamm einwirken. Ein neuer Heilstofftypus liegt erst dann vor, wenn bei der Behandlung mit der neuen Substanz der dreifach gefestigte Stamm abgetötet wird. Er entspricht dann keinem der drei erwähnten Heilstoffklassen, sondern er muß ein Vertreter einer neuen Heilstoffklasse sein. Ehrlich nannte solche doppelt, dreifach und mehr gefestigten Stämme das „*cibrum therapeuticum*“ für den Chemotherapeutiker, „*das therapeutische Sieb*, mit welchem es gelingt, Zusammengehöriges und Differentes zu unterscheiden“.

Die weitere Frage war nun die: Wie kommt eine solche Arzneifestigkeit zustande? Hier wurde der erste Aufschluß mit Trypanosomenstämmen gegeben, die gegen das bei den Trypanosomiasen zuerst angewandte Atoxyl gefestigt werden konnten. Dabei unterstützen sich in vivo- und in vitro-Versuche.

Da von verschiedenen Seiten konstatiert wurde, daß das Atoxyl als solches mit dem 5-wertigen Arsensäurerest nicht imstande ist, im Mischversuch Parasiten abzutöten, führten die Versuche des Speyerhauses zu der Annahme, daß nur das dreiwertige Arsen, wie es in den Reduktionsprodukten der aromatischen Arsinsäure vorhanden ist, befähigt ist, die abtötende Wirkung auszulösen. Dreiwertige Arsenderivate stellen z. B. dar:

1) das Paramidophenylarsenoxyd resp. Arsenoxyde überhaupt (Benzolring mit AsO), die Analoga der arsenigen Säure darstellen;

2) die Phenylarsine AsH_2, die Analoga des Arsenwasserstoffes darstellen und



3) die Arsenobenzole As = As,

in denen zwei aromatische Moleküle durch die Arsenogruppe verbunden sind. Von diesen drei Verbindungen wirken toxikologisch sowohl als auch parasitizid am stärksten die monomolekularen, also das Arsenoxyd und die Arsine. Für die Reagensglasversuche eignet sich besonders das p-Aminophenylarsenoxyd, das Reduktionsprodukt des Atoxyls, während 1—2-proz. Atoxyllösungen zunächst die Parasiten nicht abtöten. Hier liegt also eine um das 10000-fache (Tabelle 2) gesteigerte Wirkung vor.

Die Versuche wurden von NEVEN ausgeführt an zwei verschiedenen arsenfesten Stämmen, die durch variierte Behandlung verschiedene Grade von Arsenfestigkeit besitzen. Der eine von ihnen, Asenstamm I, ist der schwächer, Arsenstamm II der stärker gefestigte.

Tabelle 2.

Abtötungsversuch im Reagenzglas bei verschiedenen Stämmen.

Mit Paraoxyphenylarsenoxyd.

a) Ausgangsstamm.

Zeit	Verdünnungen				
	1 : 100 000	1 : 10 000 000	1 : 20 000 000	1 : 40 000 000	1 : 100 000 000
sofort	alle unbewegl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	dgl.	schwach bewegl.	schwach bewegl.	dgl.	dgl.
5 ,,	,,	alle unbewegl.	dgl.	schwach bewegl.	,,
8 ,,	,,	dgl.	alle unbewegl.	dgl.	schwäch. beweg.
10 ,,	,,	,,	dgl.	einige unbeweg.	dgl.
12 ,,	,,	,,	,,	alle unbewegl.	,,
15 ,,	,,	,,	,,	dgl.	,,
20 ,,	,,	,,	,,	,,	schwach bewegl.
25 ,,	,,	,,	,,	,,	einige unbeweg.
30 ,,	,,	,,	,,	,,	dgl.
35 ,,	,,	,,	,,	,,	viele unbewegl.
40 ,,	,,	,,	,,	,,	dgl.
45 ,,	,,	,,	,,	,,	d. meist. unbew.

b) Arsenstamm I.

Zeit	Verdünnungen				
	1 : 10 000	1 : 20 000	1 : 40 000	1 : 100 000	1 : 1 000 000
sofort	alle unbewegl.	schwäch. beweg.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
5 ,,	,,	schwach bewegl.	,,	,,	,,
8 ,,	,,	dgl.	,,	,,	,,
10 ,,	,,	alle unbewegl.	schwäch. beweg.	,,	,,
15 ,,	,,	dgl.	schwach bewegl.	,,	,,
20 ,,	,,	,,	alle unbewegl.	,,	,,
25 ,,	,,	,,	dgl.	,,	,,
30 ,,	,,	,,	,,	schwäch. beweg.	,,
35 ,,	,,	,,	,,	schwach bewegl.	,,
40 ,,	,,	,,	,,	fast alle unbew.	,,
50 ,,	,,	,,	,,	dgl.	,,

c) Arsenstamm II.

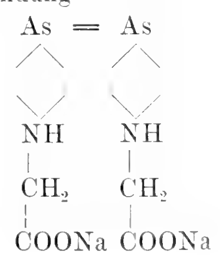
Zeit	Verdünnungen				
	1 : 10 000	1 : 20 000	1 : 40 000	1 : 100 000	1 : 1 000 000
sofort	alle unbewegl.	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Min.	dgl.	teilw. schwächer	dgl.	dgl.	dgl.
5 „	„	schwach bewegl.	schwäch. beweg.	mäßig gut bew.	„
8 „	„	dgl.	dgl.	dgl.	„
10 „	„	alle unbewegl.	schwach bewegl.	„	„
15 „	„	dgl.	dgl.	schwäch. beweg.	„
20 „	„	„	„	dgl.	„
25 „	„	„	alle unbewegl.	„	„
30 „	„	„	dgl.	schwach bewegl.	„
35 „	„	„	„	dgl.	„
40 „	„	„	„	alle unbewegl.	„
50 „	„	„	„	dgl.	„

Aus der Tabelle ergibt sich ohne weiteres, daß die arsenfesten Stämme durch geeignete Konzentrationen der betreffenden Prüfungsarsenikalien noch abgetötet wurden, daß aber je nach dem Grad der Festigung zu diesem Zwecke 10—100mal so starke Konzentrationen erforderlich waren.

Diese Erscheinungen sind mit der Annahme, daß ein Schwund der Arsenozeptoren vorhanden sei, unvereinbar, da ja unter diesen Umständen, wie dies bei den arsenfesten Stämmen tatsächlich der Fall ist, das Arsenikale überhaupt gar keine schädigende Wirkung ausüben konnte. Dagegen versteht man diese Erscheinungen sehr gut, wenn man annimmt, daß unter diesen Umständen die Arsenozeptoren der Zelle eine progressiv wachsende Verringerung ihrer Avidität zum dreiwertigen Arsen erfahren. Je weiter diese Einziehung gediehen ist, desto fester ist der Arsenstamm. Am allerschwersten ist es, Festigkeit zu erzielen gegen arsenige Säure, die auch auf die geringsten Aviditäten noch angreift, wie eine Beißzange auf einen Stummel.

Daß der Arsenozeptor eine ganz bestimmte Funktion darstellt, die systematisch und sukzessiv auf immunisatorischem Wege verringert werden kann, geht auch aus den Tierversuchen hervor, die Ehrlich und seine Mitarbeiter anstellten. Durch jahrelange Behandlung ad maximum, bis eine weitere Steigerung nicht mehr erfolgte, mit p-Amidophenylarsinsäure und deren Azetylprodukt wurde der oben genannte Arsenstamm I erzielt, der gegen eine Reihe von anderen Arsenikalien gleichzeitig gefestigt war, so gegen die p-oxydverbindung, gegen die Harnstoffverbindung, die Benzylidenverbindung und eine Reihe von Säurederivaten.

Als aber dieser Arsenstamm I mit einer neuen Verbindung, dem „Arsenophenylglyzin“, behandelt wurde, so zeigte sich der feste Stamm gegen diese Verbindung



fast ebenso empfindlich, wie der Ausgangsstamm. Nach vieler Mühe gelang es, auch diesen Stamm noch höher zu treiben in seiner Arsenfestigkeit. Man erzielte *einen Arsenstamm II, der schließlich auch fest gegen das Arsenophenylglyzin war*, aber durch Brechweinstein beeinflußt wurde. Durch arsenige Säure konnte aber dieser Stamm II immer noch abgetötet werden. Das gab die Möglichkeit, noch weitere Steigerungen herbeizuführen. Ein dritter *Arsenstamm* III konnte durch weitere Behandlung mit arseniger Säure erzielt werden, die wie eine Beißzange auf die geringsten Reste der Avidität noch eingestellt ist. Die arsenige Säure besitzt wohl von allen Arsenikalien die maximalste Verwandtschaft zu dem Arsenozeptor, so daß es lange Zeit schien, keinen Stamm züchten zu können, der auch gegen arsenige Säure fest wäre. Nach jahrelanger Behandlung ist es dennoch gelungen, einen vierten Arsenstamm (IV) zu erzielen, der auch gegen arsenige Säure fest war.

Ehrlich deutet die Einziehung der Avidität als chemischen Vorgang, insofern in der Nachbarschaft der betreffenden Arsengruppierung andere Gruppen entstehen oder verschwinden, die die Reaktionsfähigkeit verringern. Nach Ansicht Ehrlichs und seiner Schule besitzt daher das Protoplasma der *Zelle eine große Zahl Partialfunktionen, die in Form differenter Chemozeptoren zwischen den die Ernährung vermittelnden Nutrizeptoren eingestreut sind. Aendern wir das Protoplasma, beispielsweise bei Erzeugung eines Rezidivstammes, so können gelegentlich auch Abänderungen in den Chemozeptoren auftreten, als Beweis, daß auch die Chemozeptoren mit der Konstitution des Protoplasmas in einem Zusammenhang stehen.*

Wichtige Ergänzungen über Chemozeptoren.

Festigung durch orthochinoide Substanzen.

Im vorhergehenden hatten wir festgestellt, daß die Arzneifestigkeit eine spezifische ist insofern, als der Arsenstamm nur fest ist gegen Arsen und Arsenikalien, nicht gegen Trypanblau etc. Nur eine Ausnahme besteht hier, indem Farbstoffe vom „*orthochinoiden*“ Typus Verwandtschaft zum Arsenozeptor haben und imstande sind, *eine Einziehung desselben, mit anderen Worten eine Arsenfestigkeit, auszulösen*. Wie Ehrlich und sein Mitarbeiter Neven nachwiesen, bedarf es, um diese Festigkeit zu erhalten, absolut keiner langen Reihe von Passagen und Injektionen, sondern die Einziehung des Rezeptors kann sehr schnell erfolgen. Das Interessante dabei ist, daß diese Farbstoffe nichts mit dem Arsen zu tun haben. Ehrlich und Röhl hatten gefunden, daß ein aus Metamidokresol und Formaldehyd erhältliches reines, speziell arsenfreies *Pyronin*

Cl

O

NH_2 NH_2

H_3C CH_3

CH_2

imstande war, einen pyroninfesten Stamm zu erzeugen, der gleichzeitig auch eine erhebliche Festigkeit gegenüber Arsenikalien zeigte. Gegen Arsacetin war dieser Stamm völlig fest, gegen Arsenophenylglyzin sehr beträchtlich fest, während mit Arsacetin gegen Arsenophenylglyzin auch bei langjähriger Behandlung hiermit keine wesentliche Festigung erreichbar ist. Wir sehen daraus, daß der Pyroninfarbstoff weit stärker und rascher festigt, als manche Arsenikalien. Auch umgekehrt zeigt der oben erwähnte Arsenstamm II (fest gegen Arsenophenylglyzin) eine ziemlich weitgehende Festigkeit gegen Pyronin (Neven). Aus diesen Feststellungen geht unzweifelhaft hervor, daß der Arsenozeptor für beide so verschiedenartige Typen die gleiche Angriffsstelle bieten muß. Diese Eigenschaft, gleichzeitig gegen die eigene Gruppe und gegen Arsenikalien zu festigen, kommt nur den sogenannten orthochinoiden Farbstoffen, nicht aber den parachinoiden zu. Der Typus der parachinoiden Farbstoffe, das Pararosanilin, wirkt auf arsenfeste Stämme genau wie auf normale Ausgangsstämme. Das Pyronin leitet sich von dem Typus eines Diphenylmethanfarbstoffes ab. Diese Diphenylmethanfarbstoffe können aber nur dann die oben besprochene Festigkeit erzielen, wenn ihnen durch geeignete Substitution mit Sauerstoffresten („Pyronin"reihe) oder mit Stickstoffresten („Akridin"reihe) eine orthochinoide Konstitution gegeben wird. Denn es hat sich auch herausgestellt, daß genau wie das Pyronin, auch Vertreter der Akridinreihe, besonders das von Benda dargestellte Diamidoakridin und dessen Ammoniumverbindung, das Trypoflavin, dieselben Funktionen ausüben (Kudicke).

Diamidoakridin: HCl | N ; NH_2 … NH_2 ; C und Trypoflavin: $ClCH_3$ | N ; H_2N … NH_2 ; C

Später zeigte sich weiterhin, daß andere orthochinoide Farbstoffe, die sich nicht von dem Diphenylmethan, sondern vom Diphenylamin ableiten, „Oxazine", sowie die von Kehrmann hergestellten Thiazine und von Bauer dargestellten Selenazine, in denen die beiden Phenylreste durch Sauerstoff resp. Schwefel oder Selen verbunden sind, die gleichen oder ähnlichen Eigenschaften besitzen.

Ein besonders geeigneter Farbstoff hat die folgende Konstitution:

OCl ; NH_2 … NH_2 ; N NH_2 , das Triaminophenazoxoniumchlorid.

Der Arsenozeptor hat demnach nicht nur die eine Funktion, das Arsen und die nächstliegenden Metalle an sich zu reißen, sondern er muß auch noch eine viel weitergehende Funktion besitzen, nämlich, eine große Reihe „orthochinoider" Substanzen zu fesseln. Der Arsenozeptor ist also eine chemische auch auf „Orthochinone abgepaßte Zwinge".

Von Interesse ist es, daß mit einigen dieser Farbstoffe es gelingt, *die Verminderung der Avidität auch dem Auge sichtbar zu machen.* Diese Farbstoffe verhalten sich nämlich gegenüber normalen und arsenfesten Trypanosomenstämmen verschieden. Die normalen Trypanosomen färben sich, wie dies Gonder zeigte, sehr schnell noch während des Lebens und sterben ziemlich bald in den Farblösungen ab. Die arsenfesten Formen dagegen färben sich vital überhaupt *nicht*, und bleiben deshalb auch viel längere Zeit am Leben. Die Aviditätsverminderung ist durch diese Versuche, Tabelle 3, dem Auge direkt sichtbar gemacht. Am besten eignet sich zum Nachweis das Triaminophenazselenoniumchlorid

Cl
|
Se
NH_2 NH_2
N NH_2

Mischt man die Farblösungen mit normalen Trypanosomen, so tritt *vital* in den Trypanosomenleibern eine rote bis rotviolette Färbung des Plasmas und der Kerne ein, was sich im Mikroskop nachweisen läßt. Die arsenfesten Trypanosomen färben sich erst, wenn sie schon einige Zeit tot sind.

Tabelle 3.

c) *Trypanosoma brucei, normal*, mit Triaminophenazselenoniumchlorid im Reagenzglas gemischt wie oben.

Einwirkungsdauer	Endverdünnung des Farbstoffes				Kontrolle ohne Farbstoff
	1 : 3000	1 : 15 000	1 : 30 000	1 : 75 000	
sofort	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich
15 Minuten	Ziemlich gut beweglich, rötlich gefärbt	Ziemlich gut beweglich, rötlich gefärbt	Gut bewegl., schwach rosa gefärbt	Gut beweglich, ungefärbt	dgl.
1/2 Stunde	Schwach beweglich, gut rotviolett gefärbt	Schwach beweglich, gut rotviolett gefärbt	Ziemlich bewegl., etwas rötlich gefärbt	dgl.	dgl.
1 Stunde	Unbeweglich, rotviolett gefärbt	Unbeweglich, rotviolett gefärbt	Etwas beweglich, rötlich gefärbt	Schwach bewegl., etwas rötl. gefärbt	dgl.
2 Stunden	Tot und stark rotviolett gefärbt	Tot und stark rotviolett gefärbt	Unbeweglich, rotviolett gefärbt	Sehr schwach bewegl., rotviolett gefärbt	dgl.
4 Stunden	dgl.	dgl.	dgl.	Tot, rotviolett gefärbt	dgl.

d) Tryp. brucei, arsenfest und Triaminophenazselenoniumchlorid wie oben gemischt.

Einwirkungsdauer	Endverdünnung des Farbstoffes			Kontrolle ohne Farbstoff
	1:300	1:1500	1:3000	
sofort	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich, ungefärbt	Sehr gut beweglich
15 Minuten	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
1/2 Stunde	"	"	"	"
1 Stunde	"	"	"	"
2 Stunden	"	"	"	"
4 "	"	"	"	"
20 "	Fast alle tot und rotviolett gefärbt, einige unbeweglich und ungefärbt	Viele tot und rötlich gefärbt, viele am Absterben und ungefärbt	Einige tot, viele schwach beweglich, alle ungefärbt	Noch sehr schwach beweglich

Mutative Festigung.

Was nun die Art der Festigung anlangt, so waren früher die arzneifesten Stämme nur durch lange fortgesetzte Behandlung in Tierpassagen, die sich oft auf Monate erstreckte, gewonnen, so daß man zu der Annahme gelangte, daß es sich hier um einen ganz allmählich und progressiv fortschreitenden Prozeß handelte. Es hat sich aber später herausgestellt, daß diese Anschauung nicht richtig ist, indem es mit gewissen Stoffen, Derivaten der Phenylarsinsäure, gelingt, schon nach einmaliger Behandlung eine sehr hohe Festigkeit gegen andere Arsenikalien zu erzielen, z. B. mit einem Kondensationsprodukt aus p-Oxymetaamidophenylarsenoxyd + Resorcylaldehyd. Eine Dosis von 0,01 g Arsacetin, die den Ausgangsstamm vollkommen abzutöten vermag, ist nach einmaliger Anwendung des genannten Produkts ohne Einfluß auf die behandelten Trypanosomen.

Um einen solchen mutativ gefestigten Stamm zu erzielen, verfährt man am besten in der Weise, daß man in einer abgestuften Versuchsreihe die Mengen der betreffenden Substanz ausprobiert, die gerade imstande ist, nur eine gewisse Hemmung der Vermehrung, aber kein vollständiges Verschwinden der Parasiten auszulösen. Von einer mit einer auf diese Weise bestimmten Grenzdosis behandelten Maus impft man auf andere Mäuse am 4. oder 5. Tag, wenn zahlreiche Parasiten im Blute sind, ab und behandelt dann die neugeimpften Mäuse nach 24 Stunden mit abgestuften Mengen (Tab. 4). Die Trypanosomen verschwinden dann nicht, auch wenn starke Heildosen gegeben werden.

Tabelle 4.

Maus.

1. Tag infiziert mit Trypanosomen, die mit Arsacetin vorher geprüft waren, intraperitoneal
2. " + w. 1 : 15 000 — Kondensationsprodukt aus p-Oxymetaaminoarsenoxyd + Resorcylaldehyd
3. " —
4. " + s. w.
5. " ++
6. " +++ getötet und abgeimpft auf 4 Mäuse a, b, c, d

Prüfung mit Arsacetin.

a.	b.	c.	d. Kontrolle
1. Tag infiziert	1. Tag infiziert	1. Tag infiziert	1. Tag infiziert
2. „ + w. 1 : 300 Arsacetin	2. „ + w. 1 : 200 Arsacetin	2. „ + w. 1 : 100 Arsacetin	2. „ + w.
3. „ +++	3. „ ++	3. „ +++	3. „ +++
4. „ +++	4. „ +++	4. „ +++	4. „ +++
5. „ tot	5. „ tot	5. „ +++	5. „ tot
			6. „ tot

Außerordentlich verschieden wird die Festigkeit sein, mit welcher die verschiedenen Agentien von dem betreffenden Chemozeptoren der Zelle gebunden werden. So gehen gewisse Farbstoffe, wie die meisten löslichen Farbstoffe, Eosine, die Sulfosäuren im Tierversuch sehr rasch durch den Körper, durchfliegen ihn, andere dagegen bleiben wochen- und monatelang in demselben gefesselt (Trypanblau). Auch bei den wichtigen komplizierteren Arsenikalien wird es Nebengruppierungen geben, die bald in sehr dauerhafter Weise durch die Chemozeptoren gebunden werden, bald aber nur in sehr lockerer Weise gefesselt sind, so daß bald im Laufe kurzer Zeit eine trennbare Verbindung ausgelöst wird. Je nach der Art der Nebengruppierungen bezeichnet man solche Arzneimittel, die fest an die Zelle gebunden werden, als „Zellhafter", solche, die nur ganz vorübergehend gefesselt werden, als „Zellspringer". Der Zellspringer, wie z. B. das Reduktionsprodukt aus dem Atoxyl, das p-aminophenylarsenoxyd durcheilt gleichsam wie eine „Kugel aus hartem giftigen Material" den Organismus, wobei sie entweder tötet oder nur verwundet, aber niemals eine chemisch resorptive Störung verursacht. Die Zellhafter, wie z. B. das oben erwähnte Kondensationsprodukt oder andere sessil gemachte Arsenikalien, sind mit „kleinen giftigen Kugeln", die eine dauernde Beeinflussung des Rezeptorenapparates auslösen, Einziehung der Avidität, zu vergleichen.

Auch in diesen Eigenschaften wird der Therapeutiker im Laufe seiner experimentellen Arbeiten eine gute Handhabe finden, besonders bei solchen Arzneimitteln, die eine rasche Arzneifestigkeit auslösen und so also Gruppierungen besitzen, die länger gebunden werden, neue bessere verankerungsfähige Gruppierungen von stärkerer Wirksamkeit ausfindig zu machen. Auf diese Weise lernt der Chemotherapeutiker „zielen", d. h. für jede Parasitenart muß er charakteristische Nebengruppierungen ausfindig machen, mit deren Hilfe man ein bestimmtes hochtherapeutisches Radikal, z. B. Arsen-, Jod-, Quecksilberreste, den betreffenden Parasiten aufzuzwingen vermag. Schwach wirksame Arzneimittel werden sehr schnell, hochwirksame dagegen nur sehr langsam oder gar nicht von der Parasitenzelle abgegeben.

Wir haben demnach drei Wege, die zur Arzneifestigkeit führen:

Einmal eine durch lange Generationen hindurch fortgesetzte steigende Beeinflussung durch Arzneimittel, also durch progressive Gewöhnung langer Parasitengenerationen, wie sie auch praktisch beispielsweise bei der Bekämpfung der Schlafkrankheit erreicht werden kann, indem die Kranken durch wiederholte, kleine Atoxyldosen behandelt werden, so daß sehr leicht eine

Gewöhnung der Trypanosomen und damit eine Festigkeit eintreten kann.

Der zweite Weg ist die schnelle durch gewisse Farbstoffe der Pyronin-, Akridin- oder Oxazinreihe hervorgerufene Aenderung im Parasitenstamm.

Und der dritte Weg ist die plötzliche, mit einem Schlag hervorgerufene Aenderung, die mutative Festigkeit*).

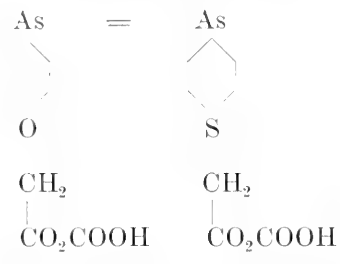
Im letzten Weg stimmen also auch serumfeste und arzneifeste Stämme überein. Prinzipiell bleibt aber der Unterschied in einer anderen Richtung: bei den serumfesten Stämmen handelt es sich um eine Rezeptorenart, die unter dem Einfluß des Serums zum Verschwinden gebracht wird, worauf nun vikariierend eine neue andersartige Rezeptorenart auftritt. — Bei den chemofesten Stämmen handelt es sich nicht um das Verschwinden einer Rezeptorenart und eine Neuersetzung, sondern nur um die Herabminderung einer bestimmten chemischen Funktion.

Mehrfache Verankerung eines Arzneimittels.

Ein zweiter sehr interessanter Fall ist der schon früher berührte Fall der Festigung des Atoxylstammes I, gegen Arsenophenylglycin. Es hat sich herausgestellt, daß der Arsenstamm I und der daraus abgeleitete gegen Arsenophenylglycin gefestigte Stamm II genau die gleiche Avidität zum Arsen hatte. Der Beweis wurde in folgender Weise erbracht. Wir hatten einen Arsenstamm, der früher mit Nr. I bezeichnet war und der nicht fest war gegen Arsenophenylglycin. Durch kontinuierliche Behandlung mit Arsenophenylglycin wurde dann ein weiterer Stamm gewonnen, der nun fest war gegen Arsenophenylglycin. Die Vergleichung dieser beiden Stämme, die als I und II bezeichnet werden sollen, zeigte, daß nun, wie das im Tierversuch nicht anders zu erwarten war, Stamm I 10mal so empfindlich gegen Arsenophenylglycin war als Stamm II. Beide Stämme wurden nun mit einer Arsenverbindung geprüft, deren abtötende Wirkung auf den Arsenstamm I genau festgestellt war (s. Tab. 5). Die Erwartung, daß Arsenstamm II auch gegenüber diesem Agens eine höhere Resistenz besitzen würde, hat sich aber nicht erfüllt, wie die Tabelle zeigt.

Es geht hieraus hervor, daß der Arsenstamm II gegenüber I keine weitere Einziehung seiner Avidität gegenüber Arsen erfahren hatte, und es mußte mithin eine Aenderung in einen andersartigen Zeptor des Protoplasmas stattgefunden haben, welcher die Herabsetzung der Empfindlichkeit gegenüber Arsenophenylglycin bewirkte. Da nachgewiesen wurde, daß auch andere Derivate der Phenylarsinsäure, speziell die Arsenoderivate der Phenoxyessigsäure und die entsprechende Thioverbindung

*) Besonders wichtig ist es, daß auch bei Bakterien so schnell mutative Veränderungen ausgelöst werden können. So hat Morgenroth mutativ einen chininfesten Pneumokokkenstamm erhalten. Auch von Marx und jüngst von Shiga sind analoge Beobachtungen gemacht worden.



sich genau so verhielten wie Arsenophenylglycin, war der Beweis gegeben, daß bei der Wirkung des Arsenophenylglycins und der anderen erwähnten Substanzen der Rest der Essigsäure in Aktion trete, daß in den Zellen ein Aceticozeptor vorhanden wäre, bei dem sekundär der mit Arsenophenylglycin gefestigte Stamm als Binder wirkt. Bei der Ueberführung des Arsenstammes I in den Arsenstamm II durch Arsenophenylglycin wurde der Arsenozeptor nicht geändert, dagegen eine Herabminderung des Aceticozeptors ausgelöst, die in erhöhter Festigkeit zutage trat. Im Arsenstamm I ist der Aceticozeptor von starker, im Arsenstamm II von schwacher Funktion. Trotz der Verringerung der Avidität des Arsenozeptors kann dennoch der Arsenrest beim Arsenstamm I mit dem Arsenozeptor in Verbindung treten, weil hier bei Verwendung von Arsenophenylglycin der Aceticozeptor mit vollerhaltener Avidität in Aktion tritt, der die Arsengruppe sekundär in ihrer Avidität erhöht, so daß sie dennoch mit einem schwach aviden Arsenozeptor reagieren kann.

Tabelle 5.

Mischversuch im Reagenzglas Trypanosomen und Arsenophenylglyzin.

Zeit	Arsenstamm I. Verdünnungen		Arsenstamm II Verdünnungen	
	1 : 50	1 : 100	1 : 50	1 : 100
sofort	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich	gut beweglich
3 Minuten	" "	" "	" "	" "
5 "	schwächer beweglich	" "	" "	" "
8 "	schwach beweglich	" "	" "	" "
10 "	" "	" "	" "	" "
12 "	alle unbeweglich	schwächer beweglich	" "	" "
15 "	" "	" "	" "	" "
18 "	" "	schwach beweglich	" "	" "
20 "	" "	alle unbeweglich	" "	" "
30 "	" "	" "	" "	" "
40 "	" "	" "	" "	" "
50 "	" "	" "	" "	" "

Ehrlich erklärte den oben auseinandergesetzten Vorgang in der Weise, „daß nicht nur die Arsengruppe von dem Protoplasma verankert wird, sondern daß auch die anderen Gruppierungen des chemischen Moleküls der verschiedenartigen Substitutionsprodukte der Phenylarsinsäure in gleicher Weise von den bestimmten Rezeptoren gefesselt werden. Der Arzneistoff wird gewissermaßen

in seinen verschiedenen Gruppierungen sukzessive von besonderen Fängen des Protoplasmas gefesselt, gleich wie ein Schmetterling, dessen einzelne Teile mit verschiedenen Nadeln fixiert werden. Genau wie der Schmetterling erst an dem Rumpf und dann sukzessive an den Flügeln aufgespannt wird, gilt das auch von den komplizierter gebauten Arzneisubstanzen. Auch hier können wir häufig eine Gruppierung experimentell festlegen, die die „primäre" Verankerung vermittelt. Eine solche Gruppe ist das primäre Haptophor, die anderen werden die sekundären Haptophore genannt. Das Arsenophenylglycin und andere ähnliche Verbindungen, die z. B. den erwähnten Arsenstamm I beeinflußten, die Arsenophenoxyessigsäure und die Arsenothioglycolsäure und verwandte Verbindungen besitzen eine Gruppierung „CH_2COOH", so daß man außer dem Arsenrest noch diesen **„Essigsäurerest"** in Rechnung ziehen muß. Gerade dieser bestimmte Rezeptor für den Rest der Essigsäure muß in den Zellen existieren, ein Aceticozeptor, der für die Wirkung des Arsenophenylglycins unter den oben erwähnten Stoffen maßgebend ist". Für das erfolgreichste Arsenpräparat, das Salvarsan, treten der Arsenozeptor und der Orthoamidophenolozeptor in Aktion. Je nach der Art der in den Parasiten präformierten Chemozeptoren kann man mit den dem Benzolrest angefügten Seitenketten, wenn hier vom Arsenobenzol beispielsweise die Rede ist, den Arsenrest den Parasiten aufzwingen. In allerneuester Zeit brachte Ehrlich einen neuen markanteren Vergleich mit einem Giftpfeil, der die Vorstellung besser illustriert, daß der Chemotherapeutiker zunächst Substanzen auffinden muß, die zu gewissen Zellen, Parasiten, Verwandtschaft haben, und daß er an diese Substanz Gruppen von hoher Wirksamkeit herbringen muß:

„Schon Theophrastus Paracelsus hat geäußert, daß die Arzneimittel Spicula (Widerhaken) haben müßten, mit Hilfe derer sie sich in bestimmten Organen festsetzen. Im Sinne der modernen Chemie werden wir diese Spicula als bestimmte chemische Gruppierungen auffassen müssen, die eine große Verwandtschaft besitzen, zu bestimmten Gruppierungen, die in den Zellen, insbesondere in der Parasitenzelle sitzen, und die gewissermaßen als Angelhaken dienen. Im Sinne der übrigen medizinischen Therminologie würde ich das Spiculum als die Haftgruppe oder haptophore Gruppe bezeichnen und den Angelapparat der Parasitenzelle als Empfänger oder Chemozeptor.

Die Anwesenheit bestimmter Haftgruppen ist zwar eine notwendige Voraussetzung für die Giftwirkung, aber keine im allgemeinen für sie ausreichende. Es können an eine Bakterienzelle sich hunderte Substanzen verankern und nur wenige sind imstande, eine Abtötung auszulösen. Es muß also in therapeutisch geeigneten Substanzen außer der Haftgruppe noch eine andere vorhanden sein, die als solche die Abtötung bedingt und die daher als giftende oder toxophore Gruppe bezeichnet werden soll. Und dann hat es sich gezeigt, daß es notwendig ist, im allgemeinen noch eine dritte Gruppierung aufzufinden, welche die Verbindung zwischen Haft- und

Giftgruppe darstellt und derart gewissermaßen die Funktion eines Bindegliedes ausübt. Im Sinne des obigen Vergleichs würde also die Haftgruppe des Heilmittels der Spitze des Pfeils, das Bindeglied dem Schaft des Pfeils und die Giftgruppe etwa dem am Pfeilschaft angebrachten Pfeilgift entsprechen.“ — Beim Salvarsan, Dioxydiamidoarsenobenzol fungiert die Arsengruppe als toxophore, der Benzolrest als Träger und die Amidophenylgruppierung als Spiculum.

Verteilung der Chemozeptoren.

Von besonderem Interesse wird die Verteilung der Chemozeptoren in der Parasitenzelle sein, soweit sie bisher aus den experimentellen chemotherapeutischen Versuchen hervorgeht. Denn sie gibt gleichzeitig auch einen gewissen Aufschluß über den Wirkungsmechanismus der Arzneimittel. In einer so hoch differenzierten Zelle, wie der Trypanosomenzelle, die außer Plasmaleib und Hauptkern noch einen kleineren Kern, den sogenannten Blepharoplasten und eine undulierende Membran besitzt, werden die Chemozeptoren nicht diffus im Protoplasma verteilt sein, sondern es werden Unterschiede zwischen den einzelnen Zellkonstituentien bestehen, die auf die Chemozeptoren von Einfluß sind.

Mit einem dem Salvarsan sehr nahestehenden Präparat, „Trypozid“ genannt, konnte der schon mehrmals genannte Arsenstamm I weiterhin gefestigt werden, so daß mit Dosen, die den normalen Ausgangsstamm abtöteten, am ersten Tag nach der Infektion keine Abtötung erzielt werden konnte. Bei Reagenzglasversuchen, Mischversuchen mit Trypozidlösungen und normalen und trypozidfesten Trypanosomen stellte sich nun wider Erwarten die paradoxe Erscheinung heraus, daß der feste Trypozidstamm gegen das Arsenikal weit empfindlicher war, als der normale Ausgangsstamm. $^1/_{500}$ der Trypozidlösungen tötete den festen Stamm in 3—7 Minuten ab, während der gewöhnliche normale Ausgangsstamm bis zu 50 Minuten unter diesen Umständen am Leben bleiben konnte. Wenn aber die Versuche anders angestellt wurden, und zwar in der Weise, daß die beiden Stämme mit stufenweisen Verdünnungen des Chemikals versetzt, und dann die Mischungen Tieren injiziert wurden, so zeigte es sich in bester Uebereinstimmung mit dem Tierversuch, daß bei dieser Versuchsanordnung der arsenfeste Stamm weit schwerer abgetötet wurde als der normale Stamm (Tab. 6).

Aus diesem grundsätzlichen Verhalten geht hervor, daß im Zellleib der Trypanosomen zwei besondere Gruppierungen bestehen müssen:

„1) biologische Substrate, die mit der Beweglichkeit des Protoplasmas als solchem in Konnex stehen. Diese Substanzen zeigten eine ausgesprochene Ueberempfindlichkeit gegenüber dem verwandten Arsenikal.

2) biologische Substrate, die mit der Vermehrung der Parasiten in Zusammenhang stehen und unterempfindlich sind. Der Kern oder der ganze Chromidialapparat ist unterempfindlich, das Protoplasma überempfindlich.“

Auch Busk beobachtete, daß bei Paramäcien durch Trypanrotlösungen die Lebensfähigkeit durchaus nicht beeinträchtigt wurde, die

Fortpflanzungsfähigkeit dagegen aber, selbst bei Anwendung von sehr starken Verdünnungen von Trypanrot, verloren ging.

Tabelle 6.
Trypanosomenaufschwemmung gemischt mit Trypozidlösungen.
Mischungen Mäusen sofort subkutan injiziert.

Tag nach der Infekt.	Normalstamm					Trypozidstamm				
	1	2	3	4	Kontr. inf.	1	2	3	4	Kontr. inf.
	1:7000 inf.	1:4500 inf.	1:3000 inf.	1:2000 inf.		1:4800 inf.	1:2400 inf.	1:2000 inf.	1 : 600 inf.	
1	—	—	—	—	+	+	—	—	—	+
2	—	—	—	—	++	++	—	—	—	++
3	—	—	—	—	+++	+++	+	—	—	+++
4	+	—	—	—	tot	tot	++	+	—	tot
5	++	—	—	—	—	—	+++	++	—	—
6	+++	—	—	—	—	—	tot	+++	—	—
7	tot	—	—	—	—	—	—	tot	—	—
8	—	Infektion nicht angegangen			—	—	—	—	nicht angegangen	—

Abtötung im Reagenzglas.
Trypozidlösungen 1 : 500 in vitro.
Ausgangsstamm unbeweglich nach 30—40 Min.
Halbfester Stamm II unbeweglich nach 3—7 Min.

Außerdem hatte es sich gezeigt (Browning), daß eine Reihe von Farbstoffen (Parafuchsin und basische Triphenylmethanfarbstoffe) einen Trypanosomenstamm in der Weise verändern kann, daß ein akut verlaufender, innerhalb 3—4 Tagen für Mäuse tödlicher Stamm zu einem chronisch rezidivierenden wird.

Auch das deutet darauf hin, daß in diesem Fall, da ja die Ernährungsbedingungen genügend sind, eine Schädigung des Chromidialapparates vorliegt. Bei Arsenikalien findet man eine derartige Eigenschaft nicht.

Man kann biologisch, zum Teil auch mikroskopisch Angriffsstellen unterscheiden. Das zeigt am eklatantesten der blepharoplastlose Stamm Werbitzkis. Werbitzki wies nach, daß eine Reihe orthochinoider Farbstoffe, die von Kehrmann & Benda hergestellt wurden — im Laufe der letzten Jahre wurde noch eine sehr große Anzahl neuer Präparate aufgefunden, die die gleiche Eigenschaft besitzen — befähigt ist, den zweiten, kleineren Kern, den Blepharoplasten der Trypanosomen zum Verschwinden zu bringen und sogar eine blepharoplastfreie Trypanosomenrasse zu erzielen. Der blepharoplastfreie Stamm behielt seine Eigenschaft weit über 500 Passagen bei. Daß in der Tat der Blepharoplast an Ort und Stelle durch die Chemikalien angegriffen wird, zeigten die Untersuchungen von Kudicke & Gonder, die an Trypanosoma lewisi, einem nicht pathogenen, von Natur aus gegen Chemikalien viel resistenteren Parasiten aus der Ratte, gemacht wurden. Der Blepharoplast sucht bei Behandlung der infizierten Ratten mit diesen orthochinoiden

Substanzen, z. B. mit Trypoflavin, von seinem ursprünglichen Platz im Hinterende des Parasiten nach dem Hauptkern hin zu fliehen. Das gelingt ihm aber nicht, da er der Einwirkung des Chemikals unterwegs schon unterliegt. Auch die Hauptkerne scheinen manchmal angegriffen zu werden, denn bei Anwendung dieser Substanzen treten häufig Chromatinbestandteile aus dem Kern in das Protoplasma über. Je nach der Parasitenart hat der Blepharoplast oder auch gewisse Bestandteile des Hauptkerns (Karyosom?) eine größere oder geringere Avidität, so daß es z. B. bei Tryp. brucei fast regelmäßig an Ort und Stelle, bei Trypanosoma lewisi sowohl an Ort und Stelle als auch auf der Wanderung zu einer Vernichtung des Blepharoplasten kommt. Bei Schizotrypanum Cruzi dagegen erfährt der Blepharoplast gar keine mikroskopisch sichtbaren Veränderungen. Auch Laveran & Roudski konnten diese Untersuchungen über die Einwirkung von Trypoflavin auf Trypanosomen bestätigen.

Indirekte Wirkung und direkte Verankerung.

Schon aus früher Gesagtem geht hervor, daß nur ein dreiwertiges Arsen befähigt ist, eine abtötende Wirkung auf Parasiten auszuüben. Mischt man z. B. eine Aufschwemmung trypanosomenhaltigen Blutes mit einem fünfwertigen Arsenikal wie dem Atoxyl, so muß man hohe Konzentrationen anwenden, um diese Flagellaten abzutöten. Im Körper aber wirken einige Zentigramm des Mittels pro Kilo Gewicht, um in wenigen Stunden alle Parasiten aus der Blutbahn zum Verschwinden zu bringen. Im Blut wird aber niemals eine so hohe Konzentration des Atoxyls erreicht, wie dieselbe zur Abtötung in vitro notwendig ist. Dieser scheinbare Widerspruch zwischen dem Mischungsversuch in vitro und dem Tierversuch zeigt deutlich, daß wir bei der Beurteilung der Arzneimittelwirkung neben der verankernden Zelle, hier dem Trypanosomen, und der chemischen Substanz noch einen dritten Faktor in Rechnung setzen zu müssen, das ist der Organismus des Wirtstieres. Nur in einem Teil der Fälle wird eine chemische Substanz genau in der molekularen Zusammensetzung, wie sie in den Tierkörper hineingebracht wurde, den ganzen Körper passieren oder an Zellen verankert werden. Ein anderer Teil der chemischen Körper wird durch den Stoffwechsel des Körpers Umwandlungen erleiden, und so erst auf gewisse Körperzellen oder Parasiten wirken.

Bei dem Wirkungsmechanismus der Arzneimittel ergeben sich im allgemeinen vier Möglichkeiten.

1) Die Substanz beeinflußt in vitro sowohl wie in vivo sehr energisch die Parasiten, wie z. B. der Brechweinstein die Trypanosomen. Hier können wir annehmen, daß das Arzneimittel ohne weiteres mit den Zellen in Beziehung tritt.

2) Die Substanz bewirkt in vitro keine Abtötung und hat auch keine Heilwirkung. Es bedeutet das: Fehlen spezifischer Chemozeptoren in den Trypanosomen.

3) Die Wirkung beim Mischversuch ist eine sehr starke, der Heilversuch dagegen versagt vollkommen. Ein Beispiel hierfür bietet der bekannte Versuch von Robert Koch, der nachwies, daß Sublimat, bei milzbrandinfizierten Tieren angewandt, in Dosen, die zur Abtötung der Milzbrandbacillen in vitro mehr als ausreichend waren, im Tier-

versuch nicht die geringste Wirkung ausübte, sondern daß die Tiere an Sublimatvergiftung starben. In diesem Falle hatten also die Organe (der Wirt) das gesamte Quecksilber für sich in Beschlag genommen, oder es hatte, wie man das auch ausdrücken kann, die Organotropie die Parasitotropie vollkommen und bis zur Wirkungslosigkeit in den Schatten gestellt. Aehnliche Beobachtungen hat Ehrlich mit Bechhold bei bromierten und halogenierten Phenolen machen können. Sie haben gefunden, daß diese Substanzen in großen Verdünnungen auf bestimmte Bakterien wirken, im Tierversuch aber vollkommen wirkungslos sind. Daß es sich hier um Assoziationen, um Verbindungen mit Eiweißstoffen handelt, ergibt sich schon daraus, daß selbst durch Ersatz des Wassers durch Eiweißlösung die Desinfektionskraft auf Bakterien außerordentlich heruntergesetzt wird. Ganz eklatante Fälle hat auch Hata im Speyerhause beobachtet. Er fand eine größere Reihe von Stoffen, z. B. Methylenblau, die Recurrensspironemen im Reagenzglas in einer Verdünnung von 1:6000000 abtöteten. Injiziert man aber diese Substanzen Mäusen, die mit Recurrens infiziert sind, derart, daß der Farbstofftitre der Gesamtmäuse über 500mal so groß ist, als zur Abtötung der Spironemen ausreichend ist, so gelingt es nicht im mindesten, die Krankheit günstig zu beeinflussen. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Relation von Organotropie und Parasitotropie nicht einmal 1:500 erreicht, das heißt, therapeutisch außerordentlich ungünstig ist.

4) Die Substanz ist im Reagenzglas ganz unwirksam, übt dagegen im Tierkörper im Heilversuch eine schöne und starke Wirkung aus. Man bezeichnet das neuerdings als paradoxe oder indirekte Wirkung. Hier liegen zwei verschiedene Möglichkeiten vor:

a) Es ist schon Mesnil aufgefallen, daß das Atoxyl, das im Heilversuch beim Menschen — nach den Angaben von Robert Koch — noch in dem Verhältnis 1:120000 (0,5 g Atoxyldosis) die Trypanosomen binnen 5 Stunden abtötet, selbst in konzentrierten Lösungen keine Spur von Abtötung unter dem Mikroskop erkennen läßt. Ehrlich hat nun mit seinen Mitarbeitern den Nachweis erbringen können, daß in diesen Fällen die Wirkung des Atoxyls in vivo dadurch zustande kommt, daß die Substanz im Körper zu einer Verbindung, dem Paraaminophenylarsenoxyd reduziert wird, das selbst in ganz außerordentlichen Verdünnungen die Trypanosomen noch abtötet. Der chemische Grund dieser Erscheinungen ist darin zu sehen, daß im Atoxyl und seinen Verwandten der Arsenrest fünfwertig wie in der Arsensäure fungiert und daher keine Affinitäten mehr besitzt. In den genannten Reduktionsprodukten ist dagegen das Arsenmolekül in ungesättigter dreiwertiger Form wie in der arsenigen Säure vorhanden. Es besitzt noch Restaviditäten, mit Hilfe deren es imstande ist, sich chemisch zu addieren. Oder mit anderen Worten: der Arsenozeptor ist nur auf dreiwertiges Arsenradikale eingestellt und ist daher nicht imstande, auch fünfwertiges an sich zu reißen.

b) Die zweite Möglichkeit der indirekten Wirkung ist wieder auf eine ganz andere Weise zu erklären. Man kann nämlich Fälle beobachten, und es findet sich das besonders bei der Gruppe der basischen Farbstoffe, in denen bestimmte Konzentrationen die Trypanosomen im Mischversuch anscheinend gar nicht schädigen und nichtsdestoweniger im Heilversuch eine sehr eklatante Wirkung ausüben. Um über diese Erscheinung ins klare zu kommen, empfiehlt

es sich, eine zweite Versuchsform anzuwenden, die darin besteht, daß man die Gemische von Trypanosomenblut und den betreffenden Chemikalien, und zwar gleich eine ganze Reihe verschieden abgestufter Gemische, einem Satz von Tieren injiziert und die Resultate beobachtet. Nimmt man z. B. ein bestimmtes Pyronin, so werden durch Lösung von 1:3000 die Parasiten anscheinend noch deutlich geschädigt, aber in Verdünnungen von 1:20000 bis 1:60000 zeigen sie nicht die mindeste Alteration. Injiziert man aber so schwache Gemische, so geht die Infektion nicht an. Das erklärt sich nur dadurch, daß die Parasiten als solche nicht von dem Stoff abgetötet werden, daß aber die Substanz mit bestimmten Apparaten, die mit der Vermehrung der Parasiten im Zusammenhang stehen, und deswegen wohl dem Kernapparat im weitesten Sinne angehören, in Verbindung tritt und dadurch verhindert, daß eine Vermehrung eintreten kann, So hat z. B. Busk gefunden, daß das Trypanrot für bestimmte Ciliaten, speziell Paramäcien, an und für sich gar nicht schädlich ist, indem sie wochenlang in starken Trypanrotlösungen zu leben vermögen, daß sie jedoch dabei ihre Fortpflanzungsfähigkeit einbüßen, und daß sich diese Hemmungen selbst noch in großen Verdünnungen geltend machen.

Sehr interessant ist das Verhalten der Spironemaceen gegen Salvarsan und Neolsalvarsan. Schon Hata hatte angegeben, daß die Spironemen des Recurrens durch Salvarsan erst in höheren Konzentrationen eine Verminderung ihrer Beweglichkeit erfahren. Aehnlich verhalten sich auch, wie von verschiedenen Seiten hervorgehoben worden ist, die Syphilistreponomen. Es ist nun von gegnerischer Seite — besonders von Uhlenhuth & Finger — auf diese Verhältnisse immer ein besonderer Wert gelegt worden, indem hervorgehoben wurde, daß diese Erscheinung darauf hinweise, daß die verwandten Arsenikale gar nicht direkt auf die Parasiten wirken, sondern daß sie die Körperzellen stimulieren zur Produktion einer die Bakterien abtötenden Substanz.

Castelli hat nun gezeigt, daß, wenn man Spironemen mit geeigneten, die Lebensfähigkeit vollkommen erhaltenden Konzentrationen von Salvarsan oder Neosalvarsan behandelt, die Mischflüssigkeit dann abzentrifugiert und auswäscht, mit neuen Zusatzmengen und wiederholtem Zentrifugieren ein Sediment von Spironemen erhält, die vollkommen beweglich sind, genau wie die Kontrollröhrchen, die in analoger Weise, aber ohne Zusatz von Arsenikalien behandelt wurden. Man könnte also daraus schließen, daß das Arsenikale ohne jede Wirkung auf die Spironemen geblieben sei. Injiziert man aber die Sedimente, so werden die mit den Kontrollsedimenten behandelten Tiere sofort infiziert, während die mit dem Salvarsansediment behandelten vollkommen gesund bleiben.

Es folgt hieraus, daß die Spironemen Salvarsan aufgenommen haben müssen. Hier ist durch die Art des Versuches jede Spur gelösten Arsens entfernt und eine direkte Wirkung — Stimulation von Zellen — vollkommen ausgeschlossen. Es kann sich nur darum handeln, daß die Parasiten allergeringste Mengen, Spuren von Salvarsan und seinen Abkömmlingen, in sich aufgespeichert haben, und daß diese Spuren genügen, um die Lebensfähigkeit der Organismen innerhalb des Körpers auszuschließen.

Da auch, wie oben beschrieben, genau dieselben Resultate mit einem festen Farbstoff, dem Pyronin, erzielt worden sind, braucht man nicht an ein mystisches Abplatzen des Arsenrestes zu denken, sondern es genügt die Annahme, daß bestimmte Zellsubstrate getroffen sind, deren Funktion für die innerhalb des lebenden Körpers bestehenden Ansprüche unumgänglich notwendig ist.

In dieser Beziehung sind auch die Versuche von Levaditi & Twort interessant. Die Treponemen eines Kaninchenschankers hatten ihre pathogene Wirkung schon 11 Stunden nach der Salvarsaninjektion vollständig verloren und konnten, trotzdem sie auch nach längerer Einwirkung von Salvarsan ihre volle Beweglichkeit noch hatten, keine Infektion hervorrufen.

Therapeutische Maxime.

Kombinationstherapie.

In dem Bestreben, die Parasiten abzutöten oder möglichst zu schwächen, kann man je nach der Eigenart der Erkrankung nach vier therapeutischen Prinzipien verfahren:

1) Der erste Modus, die Therapia sterilisans magna, entspricht dem alten therapeutischen Axiom: „Frapper fort et frapper vite“. Und glücklicherweise hat sich herausgestellt, daß bei einer Reihe von Krankheiten schon die Befolgung des zweiten Teils, der Forderung: „frapper vite“, vollkommen genügt.

2) In manchen Fällen kann dieses Prinzip der Sterilisation mit einem Schlage verlassen werden, und zwar dann, wenn außerordentlich zahlreiche Parasiten im Organismus vorhanden sind. Es werden nämlich durch die Abtötung und Auflösung derselben Gifte in Freiheit gesetzt, die in größeren Mengen sehr schädlich wirken. In diesen Fällen wird man sich also bemühen, die Abtötung der Parasiten in 2—3 Einzelakte zu zerlegen, entsprechend der Tyndalschen fraktionierten Sterilisation.

3) Ist es bei manchen, insbesondere chronischen Affektionen, bei denen das Arzneimittel die Parasiten aus mechanischen Gründen nur schwer trifft, notwendig, nach dem Prinzip: „Gutta cavat lapidem“ eine lange, über Wochen sich erstreckende Therapie — chronische Sterilisation — durchzuführen.

4) Wird man in schwerer zu beeinflussenden Fällen möglichst eine Kombinationstherapie durchzuführen haben.

Bei der wichtigen Kombinationstherapie handelt es sich gewissermaßen um das Prinzip: „getrennt marschieren, vereint schlagen“.

Vor allem muß hier bemerkt werden, daß man für die Kombinationstherapie solche Heilstoffe wählen muß, die im Parasiten verschiedenartige Chemozeptoren finden. So wird z. B. zwecklos sein, zwei Arsenikalien mit zwei- oder dreiwertigem As anzuwenden, auch wird man nicht z. B. Fuchsin mit dem verwandten Methylviolett kombinieren, da gleiche Zeptoren vorhanden sind, sondern man muß die Fuchsinkörper mit Arsenikalien kombinieren. Zwei verschiedenartige Heilstoffe können eventuell in sehr kleinen Mengen dem Organismus zugeführt werden, ohne ihn dabei zu schädigen, ohne aber auch ihre parasitiziden Eigenschaften einzubüßen. Im Gegenteil wird häufig das Verhältnis der Heildosis, Dosis curativa und der toxischen

Dosis, Dosis toxica, äußerst günstig und weit kleiner als wenn die einzelnen Heilstoffe ein jeder für sich in Aktion treten würden. Durch eine solche Kombination von verschiedenen Typenklassen von Farbstoffen und Arsenikalien, die auch eine verschiedene Verteilung haben, wird das Prinzip, getrennt marschieren, vereint schlagen, dadurch daß die schädigenden Wirkungen quoad der Organe divergieren, quoad der Parasiten konvergieren, effektuiert. Inbesondere wird man solche Heilstoffe wählen, die die beiden Zellkonstituentien, Kern und Protoplasma isoliert angreifen.

So z. B. konnten mit Hilfe basischer Farbstoffe, z. B. dem Parafuchsin und Tryparosan, die sowieso, wie schon früher erwähnt wurde, den Chromidialapparat der Parasiten schädigen, zusammen mit Arsenikalien viel bessere und leichtere Heilerfolge erzielt werden. Nochmals sei betont, daß die Basis einer rationellen Kombinationstherapie vor allem die Kenntnis der Chemozeptoren ist. Und je mehr Typen von Chemozeptoren der Zelle, je mehr Angriffsflächen für eine Kombinationstherapie bekannt sind, um so größere Aussicht wird man auch in dem Erfolg einer chemotherapeutischen Behandlung haben können.

Von besonderer Wichtigkeit ist auch fernerhin die Kombinationstherapie, insofern sie einer für die Therapie häufig schwer hemmenden Arzneifestigkeit vielleicht entgegenarbeitet. So scheint es, daß sogar durch eine Kombinationstherapie eine Arzneifestigkeit aufgehoben werden kann. Nocht & Werner beobachteten bei einer chininfesten Malariarasse (Tertiana aus Brasilien), daß die Parasiten wohl chininfest im Laufe einer Behandlung werden konnten, aber nicht arsenfest wurden und durch Salvarsan beeinflußt werden konnten. Als später ein Rezidiv auftrat, zeigte es sich, daß die Parasiten wieder chininempfindlich geworden waren, ihre Chininfestigkeit verloren hatten. Auch bei Syphilis haben die Erfolge der letzten Jahre gezeigt, daß eine Quecksilber-Salvarsantherapie von großem Nutzen sein kann. Quecksilberfeste Treponemenstämme wurden durch Salvarsan abgetötet. Die Salvarsanbehandlung hatte auch zur Folge, daß eine Quecksilberfestigkeit verschwinden konnte. Möglicherweise behindert eine solche Kombinationstherapie überhaupt eine Arzneifestigkeit.

Eine besondere zweckmäßige Therapie kann auch eine Kombinationstherapie werden, wenn Chemotherapie und Serumtherapie zu gleicher Zeit einsetzen, denn auch diejenigen Giftangeln des Parasiten, die auf die durch den Parasiten in dem Organismus entstandenen Schutzstoffe des Blutes eingestellt sind, sind für die Heilwirkung von außerordentlichem Einfluß. So erfolgt z. B. bei der Hühnerspironemosis schon bei Anwendung kleiner Salvarsandosen schnelle Heilung durch die Mitwirkung der Antikörper, die durch die Abtötung der Parasiten in erhöhtem Maße gebildet werden. In dieser Beziehung möchten wir erwähnen, daß bei jedem einfachen therapeutischen Akt die Antikörperbildung stattfinden muß. Daß die Antikörperbildung durch Arsenikalien über die Norm weit stärker stattfindet als ohne dieselben, ist auch bekannt. So haben Friedberger, Masuta gezeigt, daß durch eine chemotherapeutische Behandlung mit Arsenikalien die Antikörperwirkung auch erhöht wird. Auch Boehncke konnte dafür experimentelle Beweise erbringen. Es

könnte daher unter diesen Umständen eine Chemo-Serotherapie überflüssig erscheinen. Aber wir dürfen nicht vergessen, daß bei der Sero-Chemotherapie ein gleichzeitiger Doppeleffekt stattfindet, wogegen er bei dem gewöhnlichen serumtherapeutischen Verfahren erst später in Aktion tritt.

So konnte Bierbaum schon experimentell durch kombinatorische Behandlung von Chemikalien und den Schutzstoffen des Blutes bei Rotlauf den Heileffekt ganz erheblich steigern.

Kurze Zusammenstellung der zurzeit chemotherapeutisch heilbaren oder doch günstig beeinflußbaren Infektionskrankheiten.

Protozoenkrankheiten.

Malaria. Gegen das Malariafieber wurde schon im Mittelalter das Chinin als ein wirksames Antifiebermittel aus Südamerika nach Europa eingeführt und hat auch bis heute sich als bestes Antimalaricum gehalten. Mit der in den letzten Jahrzehnten immer mehr zunehmenden Kenntnis der eigentlichen Krankheitserreger und auch der therapeutischen Mittel und deren Wirkungsweise auf die Krankheitserreger und den menschlichen und tierischen Organismus haben sich natürlich auch die Chininpräparate wesentlich gebessert. Das Chinin wird heute zumeist in Form bestimmter Salze verabreicht, so besonders als Chin. muriaticum (hydrochloricum), sulfuricum, tannicum etc. Die Applikation geschieht entweder per os oder per clysma oder auch durch Injektionen auf intramuskulärem oder subkutanem Wege. 0,5—1 g Chinin, die entweder in fraktionierten Dosen (Nocht) oder auch in ganzen oder halben Portionen dargereicht werden, sind die durchschnittlichen Tagesdosen bei der Bekämpfung. Auch prophylaktisch hat sich das Chinin sehr gut bewährt und findet in stark mit Malaria verseuchten Ländern auch praktische Anwendung. Bei der Behandlung ist wesentlich, den richtigen Zeitpunkt mit der Verabreichung zu wählen, da nicht alle Entwickelungsformen in gleicher Weise vom Chinin angegriffen werden. Vor allem sind es die freien, eben aus der Zerfallteilung resultierenden jungen Formen und die jüngeren und mittleren Parasiten, die am raschesten durch das Chinin abgetötet werden. Sehr resistent sind vor allem die Makrogametocyten.

In den letzten Jahren sind wiederum neuere Chininpräparate in den Handel gekommen, von denen das durch Nocht & Giemsa besonders empfohlene Urethanchinin (besonders zu Injektionen gut geeignet) und dann noch Chininderivate zu nennen sind, die durch Morgenroth & Halberstädter im Laboratorium an Trypanosomen und an Pneumokokken experimentell erprobt wurden. Werner & Giemsa hatten von Chininderivaten bereits im Dihydrochinin (Dihydrochinin. hydrochlor.) ein besseres Antimalaricum als im gewöhnlichen Chinin.

Außer Chinin hat sich auch schon seit längerer Zeit das Methylenblau med. pur. Höchst bewährt, das durch Ehrlich & Guttmann zuerst in die Malariatherapie eingeführt wurde. Gegenüber dem Quartanaparasit ist das Methylenblau in der parasitiziden Wirkung (1 g Dosis pro die) dem Chinin wohl gleichzusetzen. Dagegen scheint die Wirkung bei Tertiana- und Tropicaparasiten eine

schwächere zu sein, wenngleich eine direkt abtötende Wirkung auch bei diesen Formen wahrzunehmen ist. Vor allem kann dann Methylenblau in Anwendung kommen, wenn Chinin wegen Idiosynkrasie oder wegen anderer Umstände, auch besonders wegen Schwarzwasserfiebergefahr nicht eingegeben werden kann. Wenn auch die eigentliche Ursache des Schwarzwasserfiebers noch nicht bekannt ist, so steht außer Zweifel, daß Voraussetzung für diese Erkrankung jedenfalls Malaria und eine unregelmäßige oder mangelhafte Chininkur (oder auch eine Kur mit anderen Medikamenten) ist. Allerdings kommt noch ein dritter Faktor hinzu, der vielleicht in einer durch Klima, Lebensweise oder dgl. herbeigeführten Konstitution im Organismus zu suchen ist.

Bei vollkommener Chininintoleranz und dann auch bei den erst in allerletzter Zeit sehr gut bekannt gewordenen Fällen von Chininfestigkeit der Malariaparasiten, hat sich für eine Malariaform, die Tertiana, das Salvarsan ausgezeichnet bewährt. Das Fieber konnte sofort kupiert werden, die Parasiten verschwanden nach einer einzigen Injektion. Interessant ist hierbei, daß bei auftretenden Rückfällen die Parasiten durch die Salvarsantherapie ihre Chininfestigkeit verloren hatten. Quartana und Tropica sind leider durch Salvarsan nicht zu beeinflussen. (Werner, Nocht, Iversen, Tuschinsky, Nicolle, Consell, Rindfleisch, Schaefer, Hartwigh, Brasch, Mohn u. a.).

Babesiosis und Leihsmaniosis. Die Erreger der Piroplasmosen oder Babesiosen vom Rind, Pferd und Hund, die Babesien, werden ebenfalls chemotherapeutisch stark beeinflußt. Insbesondere sind die Azofarbstoffe aus der Benzidinreihe sehr wirksame Mittel, diese Krankheiten zu bekämpfen. Die beiden Mittel sind das von Mesnil erprobte Trypanblau und das Ehrlichsche Trypanrot. Das Trypanblau scheint das Trypanrot an parasitizider Wirkung zu übertreffen. Zur Bekämpfung der Hämoglobinurie besonders in den Tropen findet daher das Trypanblau auch schon allgemeine Verwendung. Es ist dabei selbstverständlich, daß mit genügenden Dosen gearbeitet wird. So vertragen Kühe und Pferde von einer 1-proz. Lösung gut 200 ccm und mehr, wenn intravenös injiziert wird. Nach Nuttall & Hadwen bewährte sich das Trypanblau sehr gut zur Bekämpfung von Babesia bigemina und Bab. canis, dem Erreger der Hundepiroplasmose. Auch gegen Bab. equi, dem Erreger der Pferdepiroplasmose, wurden mit Trypanblau gute Resultate erzielt. Wenn Theiler, K. F. Meyer und Bothello verschiedene Mißerfolge zu verzeichnen hatten, so lag das vielleicht an der zu geringen Dosierung des Therapeutikums, dann wohl auch an der nur „zum Teil“ auf intravenösem Wege erfolgten Injektion. Trypanblau wird. subkutan injiziert, sehr schwer durch den Körper resorbiert, dagegen intravenös injiziert sehr gut vertragen.

Von den durch Leishmania hervorgerufenen Krankheiten, vornehmlich Krankheiten der Tropen und Subtropen, ist vorerst nur eine Krankheitsform der Therapie zugänglich, nämlich die Aleppobeule, auch als Orient- und Dehlibeule oder als Dehli-Soor bezeichnet.

Bei der Bekämpfung hat sich das Salvarsan außerordentlich gut bewährt. Eine Reihe von Publikationen zeugen davon, daß die sich auf die Haut (?) beschränkende Leishmaniosis, die Orientbeule, der Salvarsantherapie leicht zugänglich ist, dagegen die übrigen

Leishmaniosen, Kala-Azar und Splenomegalie der Kinder (Kala-Azar) nicht zu beeinflussen sind. Nach den verschiedenen Berichten (Nicolle, Hodara, Flu, Caryophyllus, Sotiriades, Weld, Iwanow, Welnikow, v. Petersen u. a.) heilen schon nach einer einzigen Injektion die Geschwüre rasch, dadurch daß es zu einer Abtötung der Parasiten kommt. Die Dosen sind die für den Menschen gebräuchlichen, 0,3—0,6 g.

Trypanosomiasen. Die Trypanosomen wurden wegen der leichten Uebertragbarkeit, besonders auf die kleinen Laboratoriumstiere, Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen, gleichsam die Probiersteine für die chemotherapeutischen Grundprinzipien.

Wegen der großen Anpassungsfähigkeit an die verschiedensten Organismen und der stark variierenden und mutierenden Eigenschaften der Trypanosomen ist es natürlich schwer, der Seuchen auch ganz Herr zu werden. Serotherapeutisch konnten bisher nur experimentell im Laboratorium bei kleineren Tieren einige Erfolge erzielt werden, die jedoch praktisch noch keine Anwendung finden konnten (Laveran, Mesnil und ihre Mitarbeiter). Auch versuchte man nach Art einer Vaccination schützend einzugreifen. Dabei gelang es ebenfalls, kleinere Tiere auf bestimmte Zeit gegen eine Trypanosomeninfektion zu schützen. Mit abgetöteten Trypanosomen konnte Schilling sogar Pferde immunisieren, Braun & Teichmann erreichten das gleiche mit getrockneten Trypanosomen bei Kaninchen, Mäusen und Ratten.

Die Chemotherapie hat dagegen bei Mensch wie beim Großtier zum Teil recht gute Resultate zu verzeichnen, so daß berechtigte Hoffnung besteht, noch auf diesem Wege einen aussichtsreichen Erfolg zu erlangen. Von den Arzneimitteln sind in allererster Linie hier die Arsenikalien zu nennen. Thomas wandte zuerst das Atoxyl gegen Trypanosomiasis an. Später stellte Koch die Atoxyltherapie zur Bekämpfung der Schlafkrankheit auf eine größere Basis. Als es Ehrlich & Bertheim gelang, die Konstitution von Atoxyl zu finden, konnte noch eine große Reihe von besseren Arsenpräparaten hergestellt werden. Vor allem sollen hier ein Atoxylderivat, das Arsacetin und Arsinverbindungen, das Arsenophenylglyzin, das Salvarsan und das Neosalvarsan genannt sein (Ehrlich und seine Mitarbeiter). In vielen anderen chemischen Verbindungen wirkt das Arsen ebenfalls stark trypanozid. Außer den bereits oben erwähnten Heilmitteln sollen noch arsenige Säure (Löffler, Ruhs), das Arsentrisulfit (Auripigment) und eine Verbindung mit Anilin, das Arsenanilin (Laveran) erwähnt sein. Auch diese Heilmittel wurden teilweise mit Erfolg gegen die verschiedenen Trypanosomiasen gebraucht.

Von anderen Chemikalien müssen noch Quecksilberverbindungen und Antimonverbindungen genannt werden. Besonders Tartarus emeticus (Thomson, Plimmer) ist ein ausgezeichnetes trypanozides Heilmittel, das sich ebenso wie Arsen als Antimonanilin (Laveran) wirksam erwies.

Eine besondere Aufmerksamkeit verdienen außer den Arsenikalien noch die verschiedensten Farbstoffe, so die schon früher erwähnten Azofarbstoffe der Benzidinreihe, Trypanblau (Mesnil, Ehrlich), Trypanrot (Ehrlich, Shiga) und die Farbstoffe orthochinoider Konstitution aus der Pyronin-, Oxazin-, Akridin-, Thiazinreihe.

Von weiteren Farbstoffen müssen noch Tryparosan (Ehrlich) Parafuchsin (Ehrlich) und Safranin (Brieger), letzteres am besten per os verabreicht, und Methylenblau (Ehrlich) angeführt werden.

Auch mit Chininderivaten wurden in letzter Zeit bei Trypanosomiasen bei Mäusen und Ratten Heilerfolge erzielt, so mit Hydrochininchlorhydrat, Hydrochinin und Hydrochlorisochinin (Morgenroth & Halberstädter).

Während es leicht ist, kleine Laboratoriumstiere, wie Mäuse und Ratten und Kaninchen, schon mit einer einzigen Dosis oft einige Stunden noch vor dem Tode vollkommen zu heilen und zu sterilisieren (Sterilisatio magna), stößt der Praktiker draußen häufig auf große Schwierigkeiten. Das hat einmal seinen Grund darin, daß die auf unsere Laboratoriumstiere angewandte Dosen im Vergleich zum menschlichen Organismus und Großtier weit größere sind. Das Verhältnis der Dosis tolerata zur Dosis curativa verändert sich zum Nachteil der zu behandelnden Organismen. Dann auch ist die Entwickelungsgeschichte der Trypanosomen in den kleinen Tieren eine andere, als im Menschen und im Großtier und daher gar nicht unwesentlich. Während in der Ratte und in der Maus die Trypanosomen sich fast ausschließlich im Blut weiter entwickeln und ganz selten in den Organzellen sich aufhalten, befallen sie bei schlafkranken Menschen und bei Großtieren auch die Organe, vor allem das Nervensystem. Solange sich die Trypanosomen im Blut aufhalten, sind sie leichter abzutöten, dagegen dringen viele Heilmittel sehr schwer oder gar nicht in die Organe ein und kommen so gar nicht oder nur teilweise zur Wirkung. Auch biologische Verschiedenheiten sind von Bedeutung, insofern Unterschiede in der Arzneiempfindlichkeit zwischen den verschiedenen Trypanosomenstämmen bestehen. So scheint z. B. die Schlafkrankheit in Togo leichter der Chemotherapie zugänglich zu sein, als diejenige in Ostafrika.

Ehrlich legte daher von vorherein großen Wert auf die kombinierte Behandlung der Trypanosomiasen sowohl wie auch der anderen Krankheiten. Die verschiedenen Gruppierungen der Parasiten gestatten gleichzeitig die verschiedensten Arzneimittel zu verankern, so daß der Gesamterfolg auch ein besserer sein muß. In der Tat zeigen auch viele Resultate kombinierter Behandlungsweise, daß mit dieser Methode erfolgreicher die Trypanosomiasen bekämpft werden können. Arsen in Verbindung mit Antimon und Farbstoffen werden mit geringeren Dosen mehr Erfolg haben können, als einzeln angewandt in großen Dosen.

Spironemaceenerkrankungen.

Sehr erfolgreich war die Chemotherapie bei einer Reihe von Krankheiten, welche durch eine besondere Familie von Protisten, die Spironemaceen, hervorgerufen werden. Mit den Trypanosomen oder anderen Flagellaten haben sie nicht, wie man lange annahm, nähere Verwandtschaft. Auch stehen sie in keinem engeren Zusammenhang mit den ähnlich aussehenden Spirillen (Bakterien). Wahrscheinlich scheinen sie eine besondere Gruppe für sich zu bilden, die nach der Art der Bewegung, der Fortpflanzung und des morphologischen Aufbaues isoliert dasteht.

Von den für die Chemotherapie in Betracht kommenden Formen interessieren zwei Gattungen, Treponema und Spironema.

Syphilis und Frambösie. Im Mittelpunkt der Spironemaceenkrankheiten steht die den Menschen betreffende Syphilis mit dem Erreger Treponema pallidum (Schaudinn). Als spezifisches Therapeuticum galt schon aus alter Zeit das Quecksilber und auch das Jod. Quecksilber, als reines Metall oder in Form von Salzen als Chlorür oder Chlorid (Kalomel und Sublimat) und in vielen anderen Verbindungen findet überall Anwendung. Die Krankheit kann geheilt oder wenigstens außerordentlich günstig in ihrem Verlauf beeinflußt werden. Jod als Jodkalium hat besonders bei Spätformen ebenfalls eine gute parasitizide Wirkung. — In letzter Zeit werden auch organische Quecksilberverbindungen vorläufig noch im Tierexperiment ausprobiert (Levaditi, Kolle, Rothermundt, Dale, Péschic und andere). Von besonderer Bedeutung in der Syphilistherapie ist das Salvarsan und das Neosalvarsan geworden (Ehrlich & Hata). Diese Arsenverbindungen erreichen bei richtiger und sorgfältiger Anwendung von absolut einwandsfreien Lösungen bei Syphilis in ca. 50 Proz. vollkommene Heilung und bei einer Kombinationsbehandlung mit Quecksilber nach den neuesten Resultaten sogar 90 Proz. Heilung. Natürlich beziehen sich diese Ergebnisse auf die rezenten Syphilisformen. Auch die sekundären und tertiären Stadien werden ungemein stark beeinflußt. Eine Therapia magna sterilisans wird bei Frambösie (Treponema pertenue) sogar mit einer einzigen Injektion erzielt, so daß es wohl ein leichtes sein wird, besonders die von Frambösie in der Südsee so schwer heimgesuchten Inseln vollständig von der Krankheit zu befreien (Mourney, Mattmann, Castellani, Strong, Alston, Rost, Flu, Nattan-Larrier, Leber, Baermann, Schüffner, Koch, Campbell, Graham, Cottle u. a.).

Rückfallfieber und Hühnerspironemosis. Von den Spironemenerkrankungen, die chemotherapeutisch erfolgreich zu behandeln sind, ist vor allem das Rückfallfieber des Menschen zu nennen. Beim Rückfallfieber erreicht man mit einer einzigen Injektion von Salvarsan mit einem Schlag eine Sterilisatio magna. Die Spironemen verschwinden schon nach mehreren Stunden aus dem Blut, und die hohe Fiebertemperatur fällt schnell zur Normaltemperatur herab. Das Fieber kann also sofort kupiert werden. Rezidive werden ausgeschaltet (Ehrlich, Hata, Filey, Rodhain, Pous, Vanderbranden, Remesow, Svenson, Nicolle, Conseil, Blaizot, Smirnöff, Wasskressensky, Iversen. Balfour, Ardin, Delteil, Nègre, Raymaud, Sergent, Gillot und viele andere).

Ebenso wie bei Rückfallfieber können schon sehr geringe, weit unter der erträglichen Dosis liegende Dosen von Salvarsan oder Neosalvarsan (0,005—0,0075 g pro kg Gewicht) bei der sehr schweren Spironemenseuche der Hühner mit einem Schlag heilend wirken (Ehrlich, Hata, Rothermundt, Dale, Bauer, Castelli u. a.). Interessant ist hierbei, daß stärkere, aber noch gut erträgliche Dosen auch eine abtötende Wirkung auf die übertragenden Zecken haben (Gonder uned.). Uhlenhuth, Bickel, Gross waren die ersten, die mit Atoxyl gute Heilerfolge erzielten.

Ulcus tropicum, Angina vincenti. Schließlich müssen noch zwei andere Spironemenerkrankungen erwähnt werden, das Tropengeschwür, Ulcus tropicum und die Angina vincenti. Spironema Schaudinni, der Erreger von Ulcus tropicum, verursacht in den tropischen Ländern besonders an den Unterschenkeln

der Menschen unangenehme, schwer heilende Geschwüre. Die Angina (vincenti), wahrscheinlich durch eine symbiotische Lebensweise von Spironema buccalis und dentium intermedia und Bacillus fusiformis hervorgerufen, führt zu schweren Schädigungen durch starke, oft eiterige Entzündungen an den Tonsillen und deren benachbarten Regionen. Hier haben Salvarsanlösungen, bei Ulcus tropicum durch Injektionen, bei Angina sogar lokal angewandt, rasche Heilung bewirkt (Rodenwaldt, Werner, Hallenberger, Gerlach, Plaut, Gerber, Zilz, Achard, Mc. Sourdel, Gouget, Mathies u. a.).

Von anderen Protozoenkrankheiten sind in allerletzter Zeit mit Salvarsan die in den Tropen weit verbreitete Amöbenruhr, hervorgerufen durch Entamoeba hystolytica und tetragena, geheilt worden. Mit einer einzigen Injektion verschwanden die Amöben aus dem Stuhl (Milian, Matsura, Hata).

Bakterielle Krankheiten.

In allerletzter Zeit ist man auch daran gegangen, die Bakterien auf chemotherapeutischem Weg zu bekämpfen. Soweit diese Arbeiten erkennen lassen, scheinen die Erfolge, die zum Teil im Experiment wie in der Praxis erzielt wurden, gute Hoffnung zu geben, auch bei diesen Mikroorganismen in systematischer Weise weiterzuarbeiten. Um natürlich die ganzen biologischen Verhältnisse der Bakterien gegenüber Arzneimitteln (die richtigen Chemozeptoren) kennen zu lernen, sind noch viele Arbeiten nötig.

Schon rein morphologisch unterscheiden sich ja die Bakterien wesentlich von den vorher besprochenen Protozoen oder protozoenähnlichen Mikroorganismen. Eine feste derbe Membran schützt die kleinen Zelleiber nach außen hin. Eine höhere Differenzierung, wie ein ausgebildeter Kern, ein mit dem Kern in Verbindung stehendes Bewegungsorganell, eine geschlechtliche Differenzierung und dgl., wie wir sie bei Trypanosomen haben, finden wir nicht. Die starren, unbeweglichen Zelleiber werden durch pol- oder seitenständige Geißeln, die durch feinste Poren durch die Membran nach außen gelangen, fortbewegt. Es ist daher natürlich, daß die Bekämpfung der Bakterien auf chemotherapeutischem Weg, d. h. mit Mitteln, die den Zellkörper direkt angreifen, sich schwieriger gestalten wird, als bei den plasmatischen, nackten oder nur mit feinsten plasmatischen Hüllen umgebenen Protozoen. Immerhin scheinen gleiche Chemozeptoren sowohl Protozoen als auch Bakterien eigen zu sein. Das beweisen die Resultate mit dem schon früher erwähnten Chinin und dem Salvarsan.

Typhusbacillen. Conradi versuchte mit Narcotica, insbesondere mit Chloroform, experimentelle Typhusinfektionen beim Kaninchen zur Heilung zu bringen. Es gelang ihm auch durch rektale Einverleibung von Chloroformöl und Chloroformmilch tagelang hindurch (0,5 ccm Chloroform + 4,5 ccm Rahmmilch oder 4 ccm Olivenöl) sowohl akute, als auch chronische Typhusinfektionen beim Kaninchen zu heilen. Hailer, Rimpau, Ungermann bestätigten diese Untersuchungen und konnten mit halogensubstituierten Aldehyden, besonders mit Butylchloralhydrat, β-Naphthol in Natriumkarbonat intravenös noch bessere Resultate erzielen.

Pneumokokken: Besondere Aufmerksamkeit verdienen auch die Arbeiten MORGENROTHS und seiner Mitarbeiter HALBERSTAEDTER, LEVY, ROSENTHAL, KAUFMANN. Mit Chininderivaten konnten die genannten Autoren Pneumokokken-Infektionen in Mäusen heilen. Bekanntlich verhalten sich die Pneumokokken besonderen lecithinlösenden Substanzen gegenüber ausnahmsweise anders, als die meisten Bakterien. Sie werden, wie die Trypanosomen, leicht durch Saponin und taurocholsaures Natrium aufgelöst. Sie scheinen vielleicht durch eine besondere Beschaffenheit der Membran den chemischen Agentien leichter zugänglich zu sein, als manche andere Bakterien. Mit Aethylhydrochinin, mit Hydrochinin, Aethylcuprein, besonders mit dem letztgenannten Präparat konnten starke Pneumokokkeninfektionen von Mäusen zur Hälfte geheilt werden; GUTMANN bestätigte die Untersuchungen und konnte außerdem bei Anwendung der Aethylhydrocupreinbase auch eine prophylaktische Wirkung feststellen.

Nach experimentellen Untersuchungen von BOEHNCKE scheinen die Pneumokokken auch durch Kampfer beeinflußt zu werden. Zu 50 Proz. werden gegen Pneumokokkeninfektion die Mäuse durch subkutane Injektionen von öligen oder wässerig-alkoholischen Kampferlösungen geschützt. Gute Erfolge hat auch LEO mit Kampfer.

Tuberkelbacillen. Auch die Tuberkelbacillen scheinen nach den Untersuchungen von v. LINDEN und STRAUSS der Chemotherapie zugänglich zu werden. v. LINDEN konnte bei experimentell erzeugter Tuberkulose beim Meerschweinchen mit Kupferchlorid und komplexen Kupferlecithinverbindungen in Verbindung mit Methylenblau (Chlor- oder Jodwasserstoff des Methylenblau), injiziert oder aufgerieben, Heilerfolge erzielen. STRAUSS hatte bereits mit anorganischen und komplexen Cu-Salzen und Lecithin bei Lupus, lokal angewandt, günstigste klinische Resultate.

Milzbrand- und Rotlaufbacillen. Vor allem auch scheinen die Arsenverbindungen, vornehmlich Salvarsan, die geeigneten Gruppierungen, die verankert werden, zu besitzen. So wurde Milzbrand beim Menschen äußerst günstig durch Salvarsan beeinflußt. BECKER & SCHUSTER erzielten sogar Heilung. ROOS bezeichnet das Salvarsan direkt als ein Spezificum gegen Anthrax. Im Tierexperiment hatte BIERBAUM zum Teil gute Erfolge. Es scheinen nicht unwesentlich für die Therapie auch die starken Virulenzunterschiede verschiedener Milzbrandstämme zu sein. Bei Rotlauf wurden bei kombinierter Behandlung mit Rotlaufserum ebenfalls Heilerfolge im Tierexperiment erhalten (BIERBAUM). Auch liegen Berichte aus Rußland vor über günstige Resultate bei der Behandlung des Pferderotz mit Salvarsan (BENEVOLENSKY).

Pilzkrankheiten.

Wenn eine systematische chemotherapeutische Bearbeitung der bakteriellen Erkrankungen erst noch im Anfangsstadium steht, so ist das noch mehr von den Pilzkrankheiten zu sagen. Experimentelle Studien liegen nur spärlich vor. Dagegen zeigen günstige Resultate aus der Praxis, daß auch bei diesen Krankheiten chemotherapeutisch vorgegangen werden kann. HOFFMANN erzielte mit Jod bei experimenteller Spirotrichosis Heilerfolg. Bei Blastomycosis, bei Mycosis fungoides, bei dem afrikanischen Rotz der Pferde, Lym-

phangitis epizootica, hervorgerufen durch Cryptococcus, einem Hefepilz, war das Salvarsan von ausgezeichneter Wirkung (Hoffmann, Brault, Sachs, Nègre, Bridré, von Petersen).

Andere parasitäre Krankheiten.

Gegen Wurmkrankheiten wurden ja seit langer Zeit schon chemische Agentien oder pflanzliche Extrakte — letzterer Wirkung kann schließlich auch nur chemischer Art sein — angewandt. So das Extractum fil. mar. oder Extr. granat. Ein in der Veterinärheilkunde am meisten angewandtes Wurmmittel Tartarus stibiatus. Ferner ist noch — besonders gegen tropische Darmwürmer wie gegen Anchylostomum duodenale — als spezifisches Heilmittel das Thymol zu nennen.

Gegen den in Afrika heimischen Sandfloh, der dem Europäer von größter Unannehmlichkeit werden kann, hatte nach Sack Salvarsan ausgezeichnet gewirkt. Die Entzündungen an den Zehen verschwanden.

Krankheiten unsicherer oder unbekannter Ursache.

Es ist natürlich, daß der Praktiker bei Krankheiten unbekannter Ursache, deren Heilung sehr schwer oder gar nicht zu bewerkstelligen ist, zu neuen Mitteln greift, sobald sich dieselben im Experiment und auch in der Praxis bei anderen Krankheiten bereits bewährt haben. So kam es auch, daß die für das Militär so ungemein wichtige Brustseuche der Pferde, eine infektiöse Lungenentzündung, mit Salvarsan behandelt wurde. Die Krankheit beginnt mit einem sehr schnell ansteigenden Fieber, das ungefähr 6—8 Tage anhält. Die Pferde werden durch das Fieber beträchtlich geschwächt und können auch für längere Zeit arbeitsunfähig werden. Eine einzige Injektion von Salvarsan (2—3 g) kupiert schon innerhalb 24 Stunden das Fieber, worauf eine rasche Erholung eintritt (Rips, Kirsten, Neven, Nevermann, Gordialkowsky, Bemelmaus, Reinke, Bauer & Kapsteinat, Paetz, Draegert, Poss, Gumbold, Kettner u. v. a.).

Bei anderen Krankheiten sind mit Salvarsan zum Teil auch bemerkenswerte Erfolge erzielt worden, so haben bei Flecktyphus Korschun, Grünfeld, Halperntwer, Uskow mit Salvarsan gute Resultate gehabt. Lenzmann, Klemperer, Woita, Leroy, Rindfleisch konnten mit Salvarsan bei schwerem Scharlach das Fieber günstig beeinflussen, so daß eine schnellere Besserung eintrat. Hata, Sakurane, Takayama, Taniguchi, Katayama berichten über den Heilerfolg bei einer in Japan verbreiteten sogenannten Rattenbißkrankheit. Von anderen Krankheiten sollen noch Anaemia splenica, perniziöse Anämie, Leukämie der Pferde, Chorea minor, Pocken, Banti, Psoriasis, Lichen, Pemphigus, Pellagra und auch das Gelbfieber erwähnt werden, bei welchen von vielen Aerzten mit Salvarsan Heilung oder eine günstige Beeinflussung erzielt wurde.

Weit schwieriger gestaltet sich eine chemotherapeutische Behandlung bei solchen Erkrankungen, die auf eine Veränderung der Zelltätigkeit zurückzuführen sind. Es sind dies die den Menschen so schwer heimsuchenden bösartigen Geschwülste. Schwierig ist hierbei das Problem insofern, als es sich nicht um körper„fremde“ Zellen handelt, die bekämpft werden müssen, sondern um körpereigene, nur

entartete Zellen. Man muß also Mittel finden, die diese entarteten Zellen treffen, ohne dabei den Organismus zu schädigen. Von weittragender Bedeutung für die experimentelle Chemotherapie der Geschwülste sind hier die experimentellen Studien von A. v. WASSERMANN, KEYSSER, M. WASSERMANN & HANSEMANN an Mäusetumoren. Unter dem Einfluß von Eosinselen (intravenös) trat eine Erweichung der Geschwüre ein und in manchen Fällen auch Heilung. Radioaktive Substanzen (CZERNY), Arsenikalien (CZERNY, ZELLER u. a.), Cholin (WERNER, SZECSI), Kieselsäure (ZELLER), kolloider Schwefel (IZAR), Mesothorium (CZERNY, CAAN, PINKUSS) und komplexe Metallverbindungen (NEUBERG, CASPARI, LÖHE), Adrenalin, Suprarenin (Höchst [REICHER, ENGEL]) sind ebenfalls Substanzen, die eine elektive Zerstörung der Tumorzellen auslösen. Damit ist bereits ein großer Fortschritt errungen, der gute Aussicht für die Zukunft gibt, auch dieser schweren Krankheit einmal Herr zu werden.

Grundlegend für die ganze chemotherapeutische Beeinflussung oder Heilung bleibt aber die experimentelle Arbeit im Laboratorium, die sich mit der Auswertung der in Betracht kommenden Präparate in toxischer und therapeutischer Beziehung und mit dem Wirkungsmechanismus auf Parasit und Organismus zu befassen hat. Denn so ist es nur allein möglich, in systematischer Weise andere und bessere Heilmittel ausfindig zu machen. Das beste Beispiel ist das Salvarsan, das seine Entstehung einer zielbewußten und exakten Bearbeitung einer großen Reihe von Arsenverbindungen und deren Prüfung im biologischen Experiment verdankt.

Literatur.

ACHARD, Semaine méd., **1911**, Nr. 18.
ALSTON, Brit. med. journ., **1911**.
— Brit. med. journ., **1912**.
ARDIN, DELTEIL, NÉGRE, RAYMAUD, Bull. soc. pathol. exot., **1911**, Nr. 23.
BALFOUR. New York med. journ., **1911**, Nr. 22.
BAERMANN & SCHUEFFNER, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1912**, Beih. 4.
BAUER, Deutsche Patentanmeldung F 34275 IV/22c.
BECKER, Deutsche med. Zeitschr. f. Chir., Bd. 112, **1912**.
— Med. Klinik, **1912**, Nr. 44.
BEMELMAUS, Tijdschr. g. Veter., **1912**.
BIERBAUM, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 43.
BENEVOLENSKI, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 52, **1912**.
BOEHNCKE, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1913**.
— Berl. klin. Wochenschr., **1913**.
BOTHELLHO, Rep. of the Gov. Vet. Bact. of Transvaal, Vol. 52, **1909**.
BRASCH, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 5.
BRAULT, Bull. soc. dermat. et syph., **1911**, Nr. 8.
BRAUN & TEICHMANN, Vers. zur Immunisierung gegen Trypanosomen. Jena, Verlag von G. Fischer.
BRIDRÉ & NÉGRE, Bull. soc. pathol. exot., **1911**.
BRIEGER & KRAUSE, Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 2.
BROWNING, Journ. of pathol. and bact., Vol. 12, **1908**.
— Brit. med. journ., 16. Nov. **1907**.
CAMPELL & GRAHAM, Journ. of trop. med. and hyg., **1911**, Nr. 20.
CARYOPHYLLIS & SOTIRIADES, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 41.
— — Ebenda, **1912**, Nr. 33.
CASTELLANI, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1911**, Nr. 1.
CASTELLI, Zeitschr. f. Chemother., Bd. 1, **1912**.
COTTLE, Münch. med. Wochenschr., Ref., **1912**, Nr. 50.

Czerny, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 10.
— Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 16.
Czerny & Caan, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 19.
Engel, Zeitschr. f. exper. Path., Bd. 14, **1912**.
Ehrlich, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Jahrg. 42, H. 1, **1908**.
— Nobelvortrag, Stockholm **1909**.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beih. 6, **1909**.
— Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, Jahrg., 6, Nr. 23, **1909**.
— Verh. d. deutsch. Kongr. f. innere Med., **1910**.
— Freie Vereinigung f. Mikrobiol., 5. Tagung, **1911**.
— Deutsche Revue, Mai **1911**.
— Gesellsch. deutscher Naturf. u. Aerzte, Verhandlungen, **1911**.
— Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Ther., **1911**.
— Zeitschr. f. Chemother., Bd. 1, **1912**.
— Centralbl. f. d. Med. Wiss., **1885**.
Ehrlich, Roehl & Gulbranson, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therapie, Bd. 3, **1909**.
Ehrlich & Shiga, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 13 u. 14.
Ehrlich & Hata, Die exper. Chemother. d. Spirill. Berlin, Springer, **1910**.
Franke, Therap. Versuche bei Tryp.-Erkrankung. Jena, Fischer, **1905**.
Flu, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 45.
Friedberger, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 38.
Friedberger & Masuda, Therapeut. Monatshefte, **1911**.
Giemsa, Arch. f. Schiffs- u. Tropenkrankh., **1912**, Beih. 4.
Gerlach, Zeitschr. f. Ohrenheilk., Bd. 64, **1912**.
Gerber, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 51.
— Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 9 u. 30.
— Virch. Arch., Bd. 207, **1912**.
Gordialkowsky, Veterin. Wratsch, **1912**; Ref. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912**, Nr. 39.
Gonder, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Bd. 12, **1912**.
— Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 61, **1911**.
Gouget, Presse méd., **1911**, Nr. 96.
Guttmann & Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 39.
Hallenberger, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1912**, Nr. 18.
Halpentwer, Münch. med. Wochenschr., Ref., **1911**, Nr. 26.
Hartwich, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 50.
Hata, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 16.
Hauer, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 62, **1912**.
Hailer, Rimpau & Ungermann, Centralbl. f. Bact., Ref., **1911**.
Hodara, Gazette méd. d'Orient, **1911**, Nr. 2.
Hoffmann, Med. Klinik, **1911**, Nr. 13.
— Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 51.
Iversen, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 15.
— Russky Wratsch, Bd. 9, **1910**.
Iversen & Tuschinsky, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 3.
Iwanow & Welnikow, Russky Wratsch, **1911**, Nr. 51.
Jakoby, Einführung in die experim. Therapie, Berlin, J. Springer, **1910**.
Kirsten, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911**, Nr. 17.
Koch, Beck & Kleine, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 31, **1909**.
Kolle, Hartoch, Rothermundt & Schürmann, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 57, **1913**.
Korschun, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. etc., Ref., **1912**, Heft 13.
Kudicke, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 59, **1911**.
— Ebenda, Bd. 61, **1911**.
Launoy & Levaditi, Compt. rend. acad. sc., **1911**, Nr. 26.
Laveran, Compt. rend. acad. sc., **1909**, Nr. 13.
— Ebenda, **1910**, Nr. 13.
— Bull. soc. path. exot., T. 4, **1911**.
Laveran & Roudsky, Compt. rend. acad. sc., **1911**, Nr. 4.
— — Ebenda, **1911**, Nr. 20.
— — Compt. rend. soc. Biol., **1912**, Nr. 27.
Laveran & Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris **1912**.
Lebœuf, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 25, **1911**.

Lebœuf & Ringenbach, Bull. soc. path. exot., T. 2, **1910**.
Lenzmann, Med. Klinik, **1912**, Nr. 17.
Leo, Brauers Beitr. zur Klinik d. Tub., **1912**.
Levaditi, Compt. rend. soc. Biol., T. 66, **1909**.
— Bull. soc. path. exot., T. 2, **1909**.
— Ann. de l'inst. Pasteur, T. 23, **1909**.
Levaditi & Mc Intosh, Compt. rend. soc. Biol., T. 68, **1910**.
Levaditi & Mutermilch, Compt. rend. soc. Biol., T. 67, **1909**.
Levaditi & Yamanouchi, Compt. rend. soc. Biol., T. 65, **1908**.
v. Linden, Brauers Beitr. zur Klinik d. Tub., **1912**.
Löffler & Rühs, Deutsche med. Wochenschr., **1907** und **1908**.
Marks, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. etc., Orig., Bd. 2, **1909**.
Matsura, Ebenda, Ref., **1910**.
Mesnil & Brimont, Compt. rend. soc. Biol., T. 64, **1908**.
— — Ann. de l'inst. Pasteur, T. 23, **1909**.
Mesnil & Lebœuf, Compt. rend. soc. Biol., T. 72, **1912**.
— — Ebenda, T. 69, **1910**.
Mesnil, Lebœuf & Ringenbach, Ebenda, T. 72, **1912**.
Mesnil, Nicolle & Aubert, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 21, **1907**.
Meyer, Rep. Gov. veter. Bacteriol., **1909/10**.
Milian, Presse méd. d'Egypt., **1911**, Nr. 1.
Mohn, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 7.
Morgenroth & Halberstädter, Sitz.-Ber. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wiss., Bd. 38, **1910**.
— — Ebenda, Bd. 2, **1911**.
— — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 14.
— — Ebenda, **1911**, Nr. 34.
— — Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 15, **1911**.
Morgenroth & Levy, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 34.
— — Ebenda, **1911**, Nr. 44.
Morgenroth & Rosenthal, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 68, **1911**.
Mourney & Mattmann, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 3.
Nattan-Larrier, Paris. méd., **1911**, Nr. 14.
Neven, Inaug.-Diss. Gießen **1909**.
Nevermann, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912**, Nr. 14.
Neuberg, Caspari & Löhe, Deutsch. med. Wochenschr., **1912**.
Nicolle, Bull. soc. pathol. exot., **1911**, Nr. 1.
Nicolle, Blaizot & Conseil, Bull. soc. path. exot., **1912**.
Nicolle & Mesnil, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 20, **1906**.
Nicolle & Conseil, Bull. soc. path. exot., **1910**, Nr. 10.
Nocht & Werner, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 34.
Nuttall, Parasitology, Vol. 2, **1909**.
Nuttall & Hadwen, Ebenda .
Pätz, Draegert, Poss & Gumbold, Zeitschr. f. Veter.-Heilk., **1912**, Heft 8 und 9.
Pechnić, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. etc., Orig., Bd. 13, **1912**.
v. Petersen, Münch. med. Wochenschr., **1912**.
Plimmer & Thomson, Proc. roy. soc., Vol. 80, **1908**.
Reicher & Engel, Deutsche med. Wochenschr., **1912**.
Reinke, Bauer & Kapsteinat, Zeitschr. f. Veterinärheilk., **1912**, Nr. 2 u. 4.
Rindfleisch, Med. Klinik, **1911**, Nr. 29.
Rips, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911**, Nr. 7.
— Ebenda, **1911**, Nr. 18.
— Zeitschr. f. Veterinärheilk., **1911**, Heft 3.
Rodenwaldt, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1912**, Nr. 1.
Roehl, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther., Orig., Bd. 1, **1908**.
— Ebenda, Orig., Bd. 1, **1909**.
— Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 11.
Rothermundt & Dale, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 39.
— — Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 12, **1912**.
Sack, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 9.
Sakurane & Takayama, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., Bd. 5, **1912**.
Schäfer, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 108, **1912**.
Schilling, Deutsche med. Wochenschr., **1912**.
— Therapeut. Monatshefte, 23. Jahrg., **1909**.

Sergent, Gillot, Filey, Compt. rend. soc. Biol., **1911**, Nr. 23.
Shiga, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., **1913**.
Smirnoff & Waskressensky, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 18.
Strauss, Brauers Beitr. zur Klinik d. Tub., **1912**.
Svenson, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 48.
Tanigutschi, Katayama, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., Bd. 5, **1912**.
Theiler, Zeitschr. f. Hyg., Infektionskrankh. etc. d. Haustiere, **1912**.
Thomas, Brit. med. journ., **1905**.
Thomas & Breinl, Liverpool school of trop. med., **1905**, mem. 26.
Tuschinsky, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 12.
Uhlenhuth, Gross & Bickel, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 4.
Uhlenhuth & Gross, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, **1907**.
Uhlenhuth, Hübener & Woithe, Ebenda, Bd. 27, **1907**.
Uhlenhuth & Woithe, Ebenda, Bd. 29, **1908**.
v. Wassermann, Keysser, Wassermann & Hansemann, Berl. klin. Woch., **1912**, Nr. 1.
Werner & Szécsi, Zeitschr. f. Chemotherapie, Bd. 1, **1912**.
Zeller, Münch. med. Wochenschr., **1912**.

—

VII.

Allgemeine Prophylaxe der Infektionskrankheiten.

Von

Prof. Dr. **E. Gotschlich,**

Direktor des städtischen Gesundheitsamtes von Alexandrien (Egypten).

A. Prinzip, Aufgaben und verschiedene Möglichkeiten der allgemeinen Prophylaxe.

Das Prinzip der rationellen Prophylaxe und Bekämpfung der Infektionskrankheiten besteht darin, daß die Maßnahmen sich direkt gegen die Ursache der Infektion wenden, wodurch das Uebel nicht etwa nur in einzelnen seiner Aeußerungen beschränkt wird, sondern direkt an der Wurzel gefaßt ist und wirksam bekämpft werden kann. Voraussetzung für eine rationelle Prophylaxe einer Seuche ist also die Kenntnis ihrer Ursache; als solche kennen wir heute, hauptsächlich dank den Forschungen von R. Koch und denen seiner Schüler, spezifische wohlcharakterisierte Mikroorganismen. Für jede Infektionskrankheit reicht die Prophylaxe gerade so weit, wie die Kenntnis des spezifischen Erregers (wobei allerdings manches auch durch Analogieschlüsse mit ähnlichen Infektionen und durch deren Uebereinstimmung mit der epidemiologischen Praxis ergänzt werden kann). Innerhalb der Kenntnis des Erregers sind als Basis einer rationellen Prophylaxe hauptsächlich die biologischen Elemente von Bedeutung, insbesondere diejenigen, die sich auf das krankheitserregende Vermögen des Erregers, auf die Verhältnisse der Immunität und auf die Lebensbedingungen des Erregers innerhalb und außerhalb des infizierten Organismus beziehen, — während die Kenntnis der rein morphologischen Eigenschaften zwar von ausschlaggebender Bedeutung für die Diagnose und rechtzeitige Erkennung der Infektion ist, aber für die prophylaktischen Maßnahmen selbst relativ zurücktritt. So erklärt es sich, daß eine wirksame Prophylaxe gegen Seuchen existiert, deren Erreger mikroskopisch noch nicht nachgewiesen werden konnte, so z. B. gegen Blattern, Hundswut und Rinderpest; andererseits ist für die Malaria, deren Erreger morphologisch schon seit einer Reihe von Jahren aufs genaueste bekannt war, ein rationelles System der Bekämpfung erst begründet worden, nachdem der Infektionsmodus und das Leben des Erregers außerhalb des menschlichen Körpers sicher erkannt worden.

Voraussetzung für eine rationelle Prophylaxe ist ferner, daß der spezifische Erreger auch die einzige und alleinige Ursache der gegebenen Infektionskrankheit ist. Auch dieser Nachweis ist für alle typischen Infektionskrankheiten in völlig einwandfreier Weise erbracht; die Tatsache, daß einige, klinisch scheinbar einheitliche Infektionskrankheiten, z. B. die Ruhr, in ätiologischer Beziehung in verschiedene Typen zerfallen (bakterielle und Amöbendysenterie), vermag natürlich hieran nichts zu ändern, indem es sich dann eben nicht um eine, sondern um mehrere verschiedene Infektionskrankheiten handelt, von denen für jede einzelne wieder das strenge Gesetz der Spezifizität des Erregers gilt. Ebensowenig ist die ausschließliche ätiologische Bedeutung des Erregers durch die Tatsache erschüttert, daß der gleiche klinische Symptomenkomplex einer der bekannten Infektionskrankheiten gelegentlich auch durch andere Ursachen, sei es durch nichtspezifische Mikroorganismen (z. B. Streptokokkendiphtherie), sei es durch unorganisierte Agentien (Bild der Cholera bei Arsenvergiftung) hervorgerufen werden kann; in solchen Fällen zeigt dann aber ausnahmslos das epidemiologische Verhalten des Falles die spezifische Verschiedenheit der Erkrankung an; jedenfalls müssen wir an der unumstößlichen Tatsache festhalten, daß noch nie eine der bekannten typischen Infektionskrankheiten mit allen ihren charakteristischen Merkmalen in klinischer und epidemiologischer Hinsicht durch irgendein anderes ätiologisches Moment verursacht worden ist als einzige und allein durch ihren spezifischen Erreger. — Am schwersten schien die ausschließliche ätiologische Bedeutung des pathogenen Mikroben durch die Feststellung bedroht, daß derselbe nicht nur in den klinisch manifesten Fällen der durch ihn verursachten Infektion, sondern auch bei völlig gesunden Personen, sei es mehr oder minder häufig und nur zu Epidemiezeiten (Cholera) oder sogar ganz regelmäßig (Pneumococcus auf der Mundschleimhaut, Eiterkokken in der Haut) gefunden wurde. Betreffs eingehender Würdigung dieser Tatsachen muß auf die Kapitel „Latentes Vorkommen des Infektionserregers im Organismus“ (Allg. Biologie) und „Individuelle Disposition und Immunität“ verwiesen werden; dieselben beweisen nichts weiter, als daß entweder die ursächliche Wirkung des Mikroben mehr oder weniger häufig durch die normalen Schutzvorrichtungen des Organismus gehemmt werden kann (Cholera), oder im anderen Fall (Pneumokokken und Eitererreger), daß die betreffenden Mikroben überhaupt nicht als Parasiten im lebenden Gewebe vorhanden waren, sondern nur als harmlose Epiphyten auf seiner Oberfläche schmarotzten. Jedenfalls ist die sogenannte „Krankheitsanlage“ stets nur als negativer Begriff aufzufassen, d. h. als das Fehlen oder die Abschwächung der betreffenden normalen Schutzvorrichtungen. Die Annahme einer positiven oder gar spezifischen „Krankheitsanlage“ für jede bestimmte Infektion, wobei diese Anlage wohl gar durch andere Agentien als den spezifischen Mikroben manifest gemacht werden könnte, und der Mikrob von seiner ursächlichen Stellung in die eines bloßen Begleiters („Nosoparasiten“) herabgedrückt würde, ist gänzlich aus der Luft gegriffen und entbehrt jedes Beweises. Man sollte es kaum für möglich halten, daß gegenüber dem so sicheren und einwandsfreien Tatsachenmaterial, das die Lehre von der spezifischen und ausschließlichen Bedeutung der Infektionserreger als Ursache der betreffenden Krankheiten zu einer der am besten begründeten Theorien der modernen Naturwissenschaft macht*), überhaupt noch solche Hypothesen wie der Nosoparasitismus auftreten konnten, in der Regel wurden sie auch von Autoren aufgestellt, die der Bakteriologie zu ferne stehen, um das überreiche Material genügend zu übersehen. — Von einem anderen Standpunkt, nämlich von philosophischen Betrachtungen über den Begriff der Ursache ausgehend, hat Hueppe[2] gegen unsere Auffassung der pathogenen Mikroben als einziger und ausschließlicher Ursachen der Infektionskrankheiten polemisiert. Hiergegen sei bemerkt, daß der Begriff von Ursache und Wirkung in der Lehre von den Infektionskrankheiten in genau derselben Bedeutung gebraucht wird, wie in allen anderen Zweigen der Naturwissenschaften; philosophische Spekulationen über den Begriff der Ursache haben einen Sinn nur außerhalb und unabhängig von aller Erfahrung, nicht aber innerhalb des Gebietes der empirischen Tatsachen und in Gegenüberstellung eines Gebietes der Naturwissenschaften gegen alle übrigen; in dieser letzteren Hinsicht vermögen solche Erörterungen nur Unklarheit und Verwirrung zu stiften. Als Praktiker bezeichnen wir daher mit vollem Recht den spezifischen Erreger als die alleinige Ursache der betreffenden Infektionskrankheit.

*) Vgl. z. B. vom rein erkenntnistheoretischen Standpunkt aus die klassische Publikation R. Kochs[1], „Ueber die Aetiologie der Tuberkulose“.

Damit der spezifische Erreger im gegebenen einzelnen Falle seine Wirksamkeit äußern, d. h. die betreffende Infektionskrankheit hervorrufen könne, müssen eine ganze Reihe von Bedingungen erfüllt sein:

1. Vorhandensein einer Infektionsquelle, von der aus die Erreger produziert und in lebendem virulenten Zustand nach außen geliefert werden; ohne eine solche ist nach dem Vorangegangenen das Zustandekommen der betreffenden Krankheit undenkbar, und in der Tat hat die epidemiologische Erfahrung bestätigt, daß exotische Seuchen, die in einem Lande nicht endemisch sind, wie z. B. Cholera und Pest, nie autochthon daselbst entstehen, sondern stets von außen eingeschleppt werden. Die wichtigste Infektionsquelle ist für die weitaus größte Mehrzahl der menschlichen Infektionskrankheiten der erkrankte Mensch selbst bzw. seine Ausscheidungsprodukte (auch bei Malaria, da die als Zwischenwirt fungierende Mücke in letzter Linie den Erreger auch wieder ganz ausschließlich aus den erkrankten Menschen beziehen kann. und folgerichtig die rationelle Prophylaxe, wie R. Koch gezeigt hat, sich gegen den malariakranken Menschen selbst zu wenden hat). Neben dem (im klinischen Sinne) erkrankten Menschen sind dann als nicht minder wichtige Infektionsquellen die latenten Fälle zu nennen, wobei ein Individuum von völlig (oder doch scheinbar) normalem Befinden lebenskräftige Infektionserreger, zuweilen in ungeheurer Menge, in sich beherbergt und nach außen verstreut („Bacillenträger"). Die Bedeutung dieser latenten Fälle für die Epidemiologie und Prophylaxe ist erst in den letzten 10 Jahren so recht erkannt worden. Nächst dem Menschen kommen als Infektionsquellen erkrankte Tiere in Betracht, teils nur gelegentlich bei spezifisch menschlichen Infektionskrankheiten (Ratten bei Pest), teils als ausschließliche Erzeuger des Virus bei den auf den Menschen übertragbaren Zoonosen (Rotz, Milzbrand, Hundswut). — Pflanzen kommen als Infektionsquellen relativ selten in Betracht (Aktinomyces auf Aehren, Milzbrandweiden). — Gegenüber der ganz überwiegenden Bedeutung der menschlichen und tierischen Infektionsquellen spielt die unbelebte Natur eine relativ untergeordnete Rolle, wenigstens wenn wir mit dem Begriff der Infektionsquelle, wie soeben geschehen, das Kriterium der Produktion und Vermehrung des Erregers verbinden. Immerhin ist für einige Infektionskrankheiten die Infektionsquelle sogar ganz ausschließlich in der unbelebten Natur zu suchen, so für Tetanus und malignes Oedem im Boden, für Cholera infantum in verdorbener Milch usw. Ferner kann insbesondere im Wasser gelegentlich nicht nur eine Konservierung, sondern eine Vermehrung gewisser pathogener Keime stattfinden, so daß dann das Wasser nicht nur als Infektionsweg dient. sondern zur selbständigen Infektionsquelle wird (Cholera).

2. Was die Infektionswege anlangt, auf denen das Virus von der Stätte seiner Erzeugung zum empfänglichen Organismus gelangt, so ist im wesentlichen eine direkte und eine indirekte Uebertragung zu unterscheiden. Betreffs der Bedeutung beider Modi für die einzelnen Infektionskrankheiten und betreffs der verschiedenen Wege, welche die indirekte Infektion in der Außenwelt nimmt, wolle man die Tabelle am Schluß des Kapitels „Allgemeine Morphologie und Biologie" im I. Band vergleichen. Für die indirekte Uebertragung können sowohl lebende Wesen als auch verschiedene Medien der unbelebten Natur (Wasser, Nahrungsmittel, Gebrauchsgegenstände) in Betracht kommen; für die durch Protozoen und andere tierische Parasiten erzeugten Infektionskrankheiten spielt die Uebertragung durch belebte Wesen die wichtigste, ja oft überhaupt eine geradezu ausschließliche Rolle, indem meist ein bestimmter lebender Ueberträger (Anopheles bei Malaria, Glossinen bei Schlafkrankheit etc.) der exogenen Reifung und Verbreitung des Virus dient; in solchen Fällen ist der Ueberträger ebenso spezifisch wie der Erreger selbst. — Anders bei den durch Bakterien und pflanzliche Parasiten erzeugten Infektionen; hier tritt die Uebertragung durch lebende Wesen mehr zurück (Uebertragung mittels infizierter Hand, durch Fliegen bei Cholera und Typhus, durch Flöhe bei Pest), während Wasser, Nahrungsmittel und Gebrauchsgegenstände zahllose Chancen der indirekten Infektion darbieten und so den Kreis der Wirksamkeit einer ursprünglichen Infektionsquelle oft räumlich und zeitlich ins Ungemessene erweitern können; so kann durch Wäsche eines Cholera- oder Pestkranken die Seuche noch nach Wochen und in einem anderen Erdteil verbreitet werden. In solchen Fällen bezeichnet man wohl das Agens, welches den Ansteckungsstoff verschleppt hat, selbst als Infektionsquelle, und es ist zuzugeben, daß die Tren-

nung beider Begriffe (Infektionsquelle und Infektionsweg) in praxi mehr oder minder willkürlich wird. — Für die direkte Uebertragung können die Se- und Exkrete, sowie die „Tröpfcheninfektion“ in Betracht kommen. Je andauernder und inniger der Kontakt mit den Kranken, desto mehr steigen die Chancen für die direkte Infektion; bei manchen Krankheiten (Lepra) kommt eine solche wohl nur bei dauerndem Zusammenleben vor. — In anschaulicher Weise hat M. Neisser [3] die verschiedenen Infektionswege für eine Reihe von Infektionskrankheiten in Form eines graphischen Schemas dargestellt.

3. Der Ansteckungsstoff, der nun auf dem einen oder anderen Wege von der Stätte seiner Erzeugung zum empfänglichen Individuum gelangt ist, muß, um seine Wirksamkeit zu entfalten, durch eine Eintrittspforte ins Innere des Organismus eindringen; vgl. Bd. I, Kap. 2.

4. Das Virus muß in einer genügenden Menge und von genügend starkem Virulenzgrad sein.

5. Der Organismus muß für die betreffende Infektion empfänglich sein.

Der Kausalnexus, der zum Zustandekommen einer Infektion führt, setzt sich also aus folgenden notwendigen Elementen zusammen: Infektionsquelle, Transportweg, Eingangspforte, Menge und Qualität des Virus, Empfänglichkeit des Organismus. Wenn auch nur ein einziges Glied dieser Kette fehlt, so kann die Infektion nicht zustande kommen. A priori ist es für den Effekt also ganz gleichgültig, wo die prophylaktischen Maßnahmen einsetzen, vorausgesetzt nur, daß der Erreger an irgendeiner Stelle seiner Laufbahn wirksam bekämpft wird. Auf den ersten Blick hin erscheint es am zweckmäßigsten und einfachsten, die Maßnahmen entweder nur am Anfang oder am Schluß dieser Laufbahn einsetzen zu lassen, d. h. entweder die Quellen der Infektion vollständig zu vernichten oder den Organismus für die Infektion unempfänglich zu machen; leider stellen sich einer solchen Vereinfachung des Verfahrens meist die Schwierigkeiten in der Praxis und die Unvollkommenheit unserer Mittel (besonders betreffs der Maßnahmen gegen die Empfänglichkeit des Organismus) hindernd entgegen. Es ist daher sicherer, die Maßnahmen nicht nur an einer einzelnen Stelle einzusetzen, sondern den Kampf mit dem Erreger aufzunehmen, wo auch immer man seiner habhaft werden kann. Andererseits freilich muß man sich auch vor unnützer Zersplitterung seiner Kräfte und Mittel hüten und nicht jeder theoretisch denkbaren, weit entfernten Möglichkeit nachlaufen wollen; stets müssen die wesentlichen Punkte im Auge behalten und auf sie alle Maßnahmen konzentriert werden. Welche Punkte nun als wesentlich in Betracht kommen, das ist sehr verschieden je nach der Natur der verschiedenen Krankheit, und auch bei der gleichen Infektion je nach den äußeren Umständen und je nach dem Ziel, das sich die Bekämpfung der Krankheit zu stecken hat. So erklärt es sich, daß die gleiche Infektion von verschiedenen Gesichtspunkten aus und mit sehr verschiedenen Mitteln doch mit Erfolg bekämpft werden kann. So wird z. B. eine Person, die sich nur vorübergehend in einer Malariagegend aufhält, vortrefflich sich gegen Malaria durch prophylaktischen Chiningebrauch schützen, während ein anderer, der dauernd an einem Malariaort zu leben gezwungen ist, nebenbei vielleicht ein mückensicheres Haus konstruiert und eventuell versucht, die Mücken und ihre Brutstätten zu vernichten, wo dies mit Erfolg möglich ist; endlich die Sanitätsbehörden werden sich mit diesen, zu rein individuellem Schutz getroffenen Maßnahmen nicht begnügen, sondern nach dem Vorgang R. Kochs, behufs Ausrottung der Malaria im ganzen Lande, auf möglichst vollständige Auffindung aller Malariakranken und deren systematische Chininbehand-

lung dringen. — Bei manchen Infektionskrankheiten tritt eine einzelne Maßregel ganz beherrschend in den Vordergrund, so bei Variola die Erreichung des Impfschutzes; bei anderen, insbesondere bei der Tuberkulose, müssen Maßnahmen auf den verschiedensten Gebieten zusammenwirken (Verhütung der Ausstreuung des Sputums, persönlicher Schutz gegen Tröpfcheninfektion, soziale Maßnahmen), um zum Resultat zu gelangen. — Maßnahmen, die sich gegen die Infektionsquelle richten, sind z. B.:

Vernichtung der Erreger innerhalb des infizierten Organismus, ohne Schädigung des letzteren (Chinintherapie bei Malaria);

Vernichtung der Erreger samt dem sie beherbergenden Organismus (Tötung von Tieren, die mit Rotz, Wut, Milzbrand affiziert sind; Bekämpfung der Rindertuberkulose);

Vernichtung bzw. Desinfektion der infektiösen Abgänge des Kranken;

Fernhalten von exotischen Seuchen durch Quarantänen;

Maßnahmen, die sich gegen die Transportwege der Infektion richten, z. B. Isolierung der Kranken in besonderen Spitälern; Krankentransport in besonderen Ambulanzen;

Wohnungsdesinfektion;

Maßnahmen gegen Handel mit Lumpen und anderen verdächtigen Effekten usw.

Hierzu kommen bei denjenigen Infektionskrankheiten, bei welchen neben dem spezifischen Erreger auch ein spezifischer Ueberträger vorhanden ist (Mücken bei Malaria und Gelbfieber, Stechfliegen bei Schlafkrankheit, Läuse bei Recurrens und Flecktyphus) noch die Maßnahmen gegen den betreffenden belebten Ueberträger, — Maßnahmen, die bisweilen — wie z. B. beim Gelbfieber — das ganze Bild beherrschen können.

Maßnahmen an den Eintrittspforten der Infektion fallen meist in das Gebiet der individuellen Prophylaxe, z. B. Schutz kleinster Wunden vor Infektion, Schutz gegen „Tröpfcheninfektion"; aber auch die Antisepsis und Asepsis des Chirurgen gehört hierher. Maßnahmen gegen Virulenzgrad und Menge des Virus fallen meist mit den bisher genannten zusammen, da es fast immer leichter ist, das infektiöse Agens ganz fernzuhalten, als es in qualitativer oder quantitativer Hinsicht zu beeinflussen; immerhin gibt es eine Krankheit, bei der die einzig mögliche Prophylaxe im Großen sich ausschließlich gegen die Menge des Virus wendet: bei der Cholera infantum ist nach Flügge[4] die vollständige Vernichtung der in der frischen Kuhmilch stets nur vereinzelt vorhandenen Keime praktisch unausführbar und auch unnötig, weil erst Einführung einer sehr großen Menge derselben die toxischen Erscheinungen hervorruft; dagegen ist es leicht, diese letztere Möglichkeit durch Kochen der Milch zu verhindern.

Maßnahmen gegen die Empfänglichkeit des Organismus sind einerseits spezifische Schutzimpfungen, andererseits Stählung des Körpers und Erhöhung seiner Resistenz durch hygienische Lebensweise, soziale Maßnahmen usw.

Im folgenden sollen die allgemein prophylaktischen Maßnahmen gegen Infektionskrankheiten systematisch abgehandelt werden, wobei wir als praktisches Einteilungsprinzip das Kriterium benutzen, in welchem Gebiete menschlicher Tätigkeit die Maßnahmen zur Aus-

führung zu gelangen haben. Hiernach gelangen zunächst zur Besprechung die direkten Maßnahmen gegen die Verbreitung der Infektion durch den erkrankten oder latent infizierten Menschen und seine infektionsverdächtige unmittelbare Umgebung; hierbei finden zweckmäßig die Maßnahmen zur Abwehr der Einschleppung exotischer Seuchen einerseits und die Bekämpfung der Seuchen im Inland andererseits getrennte Behandlung. Sodann ist zu erwägen, wie durch zielbewußte individuelle Prophylaxe dem Eindringen der Erreger in den Organismus vorzubeugen sei; ferner, inwieweit Schutzmaßregeln, die sich gegen die Empfänglichkeit des Organismus richten, von Erfolg gekrönt sein können; endlich gar, ob nicht innerhalb des infizierten Organismus selbst gegenüber dem schon eingedrungenen Feind noch wirksame Maßregeln möglich sind. Schließlich ist die Bekämpfung der Infektionserreger außerhalb des Organismus, und zwar sowohl in Tieren, die zu ihrer Verbreitung beitragen können, als in der unbelebten Natur zu besprechen.

Literatur.

1. Koch, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 2.
2. Hueppe, Naturwissenschaftl. Einführung in die Bakteriologie. Wiesbaden **1896**.
3. Neisser, M., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, **1898** (Habilit.-Schrift).
4. Flügge, Ebenda, **1894**.

B. Fernhaltung exotischer Infektionskrankheiten.

(Internationale Abmachungen und Quarantänen.)

I. Allgemeines über Abwehr exotischer Seuchen.

Das radikalste Mittel zur Verhütung einer Infektionskrankheit wäre sicherlich die vollständige Fernhaltung der spezifischen Erreger. Bei der großen Mehrheit der Infektionskrankheiten müssen wir leider von vornherein auf die gründliche Ausführbarkeit dieses Prinzips verzichten, nämlich bei allen endemischen Infektionen (Tuberkulose, Abdominaltyphus, Diphtherie, Masern, Scharlach, venerischen Erkrankungen, Malaria usw.), indem hier einerseits das Virus zu weit verbreitet ist und häufig an jedem einzelnen bewohnten Orte Gelegenheit zur Ansteckung vorhanden sein kann, und andererseits auch nur eine vollständige Kenntnis aller vorkommenden Krankheitsfälle praktisch vorläufig ganz unmöglich ist. Sehr wohl hingegen kommt die Fernhaltung der Infektionsquellen in Betracht für spezifisch exotische Krankheiten, die in den meisten Ländern (und besonders in den zivilisierten Staaten) nur ausnahmsweise, und auch da nachweislich immer nur auf eine Einschleppung hin, nie aber autochthon entstehen, — während sie für gewöhnlich auf einige außereuropäische Seuchenherde beschränkt bleiben. Der Umstand ferner, daß diese exotischen Seuchen bei ihrem Auftreten in Europa (besonders in früherer Zeit, da ein rationelles System der Prophylaxe noch völlig fehlte) meist in schreckenerregender Weise wüteten und neben ungeheuren Verlusten an Menschenleben noch unermeßlichen wirtschaftlichen Schaden stifteten, alles das mußte um so mehr zu rigorosen Maßnahmen einer absoluten Fernhaltung

der Seuche vom eigenen Lande gebieterisch drängen, je weniger eine wirksame Bekämpfung der einmal erschienenen Seuche im Inland möglich war.

Als exotische Seuchen in dem soeben bezeichneten Sinne gelten für alle Länder Europas Pest, Cholera und Gelbfieber; dieselben haben auch noch das praktisch wichtige gemeinsame Merkmal, daß ihre ursprünglichen Herde, bei dem gegenwärtigen Stande des Weltverkehrs mit Europa nur oder doch fast ausschließlich auf dem Seewege direkte Verbindung haben, — ein Umstand, der den Abwehrmaßregeln Europas gegenüber diesen drei Seuchen eine ganz charakteristische gemeinsame Eigenart gegeben hat, die gerade das Thema des vorliegenden Kapitels bildet.

Um kurz die endemischen Herde dieser drei exotischen Seuchen zu nennen, so ist das Gelbfieber in Zentral- und Südamerika heimisch, während Pest und Cholera in Indien und im fernen Osten zu Hause sind; für letztere beide Seuchen ist ferner Arabien, wo die Pilgerfahrt zu den heiligen Stätten des Islams alljährlich Tausende von Personen der ganzen mohammedanischen Welt unter den fragwürdigsten hygienischen Bedingungen vereinigt, ein gefürchtetes Verbindungsglied zwischen den Seuchenherden des fernen Ostens einerseits und Europa nebst den Mittelmeerländern andererseits. Wir finden daher, daß alle internationalen Abmachungen zur Abwehr von Pest und Cholera stets die Pilgerfahrt nach Mekka eingehend berücksichtigen.

Bevor wir uns zur Besprechung und Kritik des gegenwärtigen Abwehrsystems dieser exotischen Seuchen wenden, seien noch kurz zwei Punkte erwähnt. Zunächst sei nochmals daran erinnert, daß die jetzt geltenden Abwehrmaßregeln zum großen Teil darauf basiert sind, daß der Verkehr mit den außereuropäischen Seuchenherden wesentlich auf dem Seewege erfolgt; in dieser Beziehung findet jedoch mehr und mehr eine erhebliche Wandlung zu gunsten des Landverkehrs statt, je mehr die europäisch-asiatischen Bahnverbindungen (transsibirische Bahn, russisch-indischer und russisch-persischer Grenzverkehr, Hedjazbahn, projektierte Bagdadbahn) ausgestaltet werden; hat doch die Cholera schon mehrfach bei ihren großen Seuchenzügen von Indien aus den Landweg über Persien und Rußland eingeschlagen. Es bedarf kaum der Erwähnung, daß diese Verbindungen auf dem Landwege sehr viel unvollkommener kontrollierbar und (nach Ausbau der Eisenbahnen) rascher sein werden als die gegenwärtigen Transportwege zur See. Schon diese Erwägungen müssen uns dazu führen, den Quarantänemaßregeln keine ausschließliche oder auch nur präponderierende Rolle zuzuweisen, sondern vielmehr das wahre Heil in einer wirksamen Bekämpfung der Seuche im Inland zu suchen. Für die Verbreitung der Pest kommt allerdings dem Schiffsverkehr aus einem anderen Grunde eine ganz vorwiegende Bedeutung zu, weil nämlich auf diesem Wege leichter als sonst eine Verschleppung pestinfizierter Ratten stattfindet. Vgl. die statistische Zusammenstellung der Pest auf Schiffen[14] für den Zeitraum 1894—1907. — Zweitens, wenn auch für ganz Europa nur Gelbfieber, Pest und Cholera als exotische Seuchen in Betracht kommen, so sind für einige Länder mit besonders entwickelter Zivilisation (speziell für Deutschland) schon jetzt noch einige andere Infektionen als ausschließlich exotischen Ursprungs anzusehen, so z. B. Recurrens, Flecktyphus, Pocken und Lepra; gegen diese Krankheiten (die übrigens in Deutschland fast ausschließlich auf dem Landwege eingeschleppt werden) sind daher

besondere Maßnahmen gerechtfertigt, und das Bestreben der Gesundheitsbehörden muß dahin gehen, diese Seuchen nicht nur am Orte ihrer Erscheinung zu bekämpfen, sondern sie gänzlich und dauernd aus dem Lande zu bannen — eine Aufgabe, die schon jetzt als gelöst zu betrachten ist, da die genannten 4 Krankheiten glücklicherweise nur mehr in seltenen Fällen in Deutschland erscheinen. Immerhin kann dieses erfreuliche Ergebnis der hygienischen Maßnahmen nur durch dauernde Wachsamkeit aufrecht erhalten werden und es ist daher nicht nur für Cholera, Pest und Gelbfieber, sondern auch für Flecktyphus, Pocken und Lepra eine einheitliche Gesetzgebung in Gestalt des Deutschen Reichsseuchengesetzes[1] vom 30. Juni 1900 geschaffen, während die Bekämpfung der übrigen Infektionskrankheiten landesgesetzlichen Bestimmungen vorbehalten ist; vgl. betr. des preußischen Seuchengesetzes[2] später S. 399. — Andererseits bestehen zwischen einigen besonders interessierten Staaten noch spezielle internationale Abmachungen für einige andere Infektionskrankheiten außer den allgemeinen Sanitätskonventionen für Pest, Cholera und Gelbfieber; so z. B. spezielle Abmachungen betr. Gelbfieber zwischen den amerikanischen Staaten (Sanitätskonvention von Washington[3] 1905), betr. Schlafkrankheit zwischen den im tropischen Afrika interessierten Kolonialmächten (deutsch-englische Konvention 1908[4]).

II. Die historische Entwickelung des Quarantänewesens.

Das ursprüngliche Quarantänesystem, wie es zuerst im 15. Jahrhundert in den Mittelmeerhäfen gegen Provenienzen aus pestverseuchten Häfen des Orients angewandt wurde und sich bis gegen Mitte des 19. Jahrhunderts allenthalben erhalten hatte, bestand darin, daß sämtliche Schiffe und Passagiere — ohne Rücksicht darauf, ob unter denselben wirklich Fälle der Seuche vorgekommen waren oder nicht, einfach nur auf Grund ihrer Provenienz aus einem infizierten Hafen bzw. infizierten Lande — auf längere Zeit (früher meist 40 Tage; daher der Name „Quarantäne“!) im Ankunftshafen in besonderen Anstalten oder auch an Bord zurückgehalten und ärztlich beobachtet wurden, bis man sich des dauernd guten Gesundheitszustandes derselben versichert zu haben glaubte. In manchen südamerikanischen Staaten, welche den internationalen Sanitätskonventionen nicht beigetreten sind, haben sich diese mittelalterlichen Gebräuche bis in die neueste Zeit erhalten und wurden sogar Schiffe mit Pest- oder Cholerakranken an Bord überhaupt nicht in die Quarantänestationen zugelassen, sondern mit Gewalt zur Umkehr gezwungen (Nocht[5]); vgl. auch über Quarantäneschwierigkeiten in Südamerika bei Oberndorfer[6], C. Fränkel[7]. In Europa sah man sich von Mitte des 19. Jahrhunderts an infolge des wachsenden Verkehrs und der enormen Beeinträchtigung der Handelsinteressen genötigt, an Reformen zu denken. Es kam eine Reihe von internationalen Sanitätskonferenzen zustande, deren Geschichte u. a. von Proust[8] und Kobler[9] eingehend geschildert worden ist. Hier kann die Entwickelung dieser komplizierten und noch dazu mit politischen Interessen vielfach verquickten Verhältnisse nur in ihren großen Zügen angedeutet werden. Schon die Konferenzen von Paris (1851 und 1859), sowie von Konstantinopel (1866) betonten die Notwendigkeit, an Stelle der bisherigen mehr oder minder willkürlichen Maßregeln eine einheitliche Regelung auf wissenschaftlichen Prinzipien eintreten zu lassen; von durchaus modernem Geiste war dann ferner die auf der Wiener Konferenz (1874) zum ersten Mal gestellte Forderung, daß das Schicksal eines Schiffes nicht, wie bisher, von seiner Provenienz abhängen solle, sondern daß der Ausfall der ärztlichen Untersuchung im Ankunftshafen für die zu treffenden Maßnahmen entscheidend sei; nur die Kranken seien zurückzuhalten, während die Gesunden möglichst bald zum freien Verkehr zugelassen werden müßten. Diese Forderung trifft den Kern der Sache; mit Recht hebt Nocht[5] hervor, daß, bei der gegenwärtigen Massenhaftigkeit und Geschwindigkeit des Weltverkehrs Quarantäneanstalten, die unterschiedslos für alle Provenienzen eines verseuchten

Gebietes angewendet werden sollten, in riesigem Maßstabe angelegt sein müßten und ungeheure Summen verschlingen würden, wenn nicht die ganze Sache zur leeren Formalität ausarten oder gar die Quarantäneanstalten selbst zu Seuchenherden werden sollen; die Undurchführbarkeit solcher Maßnahmen für die praktischen Verhältnisse des Weltverkehrs liegt hiernach auf der Hand. Erst die Venediger Konferenz von 1892 brachte jedoch die offizielle gesetzliche Anerkennung dieses Prinzips durch eine zwischen den europäischen Vertragsstaaten abgeschlossene Sanitätskonvention; je nach dem Ausfall der ärztlichen Visite im Ankunftshafen ist das Schiff entweder rein („indemne“), wenn weder bei der Abreise noch während der Fahrt Fälle der Seuche an Bord vorgekommen sind; oder verdächtig („suspect“), wenn zwar solche Fälle sich ereignet haben, jedoch nicht innerhalb der letzten Tage vor der Ankunft, wobei die freie Periode zwischen dem letzten Fall und der Ankunft des Schiffes länger sein muß als das Maximum der Inkubationsperiode der betreffenden Seuche beträgt; oder verseucht („infecté), wenn das Schiff entweder Fälle der Seuche an Bord hat oder innerhalb der letzten Tage an Bord gehabt hat, so daß zwischen dem letzten Fall und der Ankunft noch nicht die Zeit der Inkubationsdauer verstrichen ist und demnach die Möglichkeit des Vorhandenseins neuer latenter, noch im Inkubationsstadium befindlicher Fälle gegeben erscheint. Dieses Maximum der Inkubationszeit wurde in den folgenden Konferenzen für Cholera auf 5, für Pest auf 11 Tage festgelegt, doch wurde in den letzten beiden Konferenzen (1903 und 1911) die zur Unterscheidung zwischen „verseuchten“ und „verdächtigen“ Schiffen geltende Frist vor der Ankunft einheitlich auf 7 Tage normiert. Von wichtigen neuen Prinzipien, die in den späteren Konferenzen zur Annahme gelangten, sei noch folgendes hervorgehoben. Die Dresdener Konferenz (1893), die sich im wesentlichen mehr mit den Maßnahmen zu Lande und im Grenzverkehr befaßte, sprach zuerst die Notwendigkeit einer obligatorischen internationalen Anzeige jedes konstatierten Seucheausbruchs (auch eines einzelnen Falles) aus; ferner begründete sie die für eine Entwickelung der ganzen Quarantänefrage im liberalen Sinne so überaus folgenschwere Unterscheidung zwischen „Beobachtung“ (observation) und „Ueberwachung“ (surveillance), wobei die letztere, d. h. ärztliche Aufsicht ohne Beschränkung des Aufenthaltsortes, für unverdächtige Passagiere an Stelle der Internierung in ärztlichen Beobachtungsstationen weiteste Anwendung finden sollte. Die Pariser Konferenz[5] von 1894 beschäftigte sich hauptsächlich mit der Frage der mohammedanischen Pilgerfahrt; die Konferenz in Venedig[6] trug den inzwischen über die Pest gemachten Erfahrungen Rechnung und vervollständigte die früher lediglich auf den Schutz gegen Cholera zugeschnittenen Maßregeln in entsprechender Weise. Auf der vorletzten Konferenz von Paris[9a] wurden dann diese Schutzmaßnahmen weiter ausgebaut, insbesondere im Sinne der Maßnahmen gegen die Ratten. Die letzte internationale Sanitätskonferenz, die wiederum in Paris 1911/12 stattfand, beschäftigte sich hauptsächlich mit gewissen in den letzten Jahren aktuell gewordenen Fragen der Choleraprophylaxe, insbesondere mit der Möglichkeit von Maßnahmen gegen die Bacillenträger; auch wurde hier ein vollständiges Programm für die Quarantänevorschriften gegen Gelbfieber ausgearbeitet. Doch liegen bis jetzt nur vorläufige Berichte[10] über die Arbeiten dieser Konferenz vor und bis zur Ausarbeitung und endgültigen Annahme der projektierten neuen Sanitätskonvention von 1912 bleibt die Konvention von Paris 1903 die heute gültige gesetzliche Basis des internationalen Quarantänewesens.

III. Der jetzige Stand der Maßnahmen,

soweit für eine allgemeine Prophylaxe von Interesse, läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

a) Allgemeine Grundsätze.

1. Als Basis der internationalen Seuchenprophylaxe ist die obligatorische Anzeige zwischen den Vertragsstaaten anerkannt: die Meldung der ersten Fälle erfolgt telegraphisch, später werden regelmäßige Seuchenberichte veröffentlicht. Auch steht es jedem Staate frei, sich seitens eines infizierten Nachbarlandes einen besonderen

Nachrichtendienst zu schaffen. Die pünktliche Erfüllung der internationalen Anzeigepflicht liegt übrigens im eigenen Interesse eines verseuchten Landes; je sorgfältiger alle Maßnahmen getroffen werden und je mehr die Meldungen über Auftreten und Stand der Seuchen wirklich Zutrauen verdienen, desto eher werden andere Staaten geneigt sein, im Verkehr alle unnötigen Beschränkungen zu vermeiden und die Quarantänemaßnahmen auf das geringste Maß einzuschränken; umgekehrt ist eine ungenügende und unzuverlässige Berichterstattung geeignet, Mißtrauen und verschärfte Abwehrmaßregeln seitens anderer Staaten hervorzurufen. — Seit 1908 ist — entsprechend einer dahingehenden Resolution der vorletzten Pariser Konferenz — ein ständiges internationales Seuchenkomitee mit dem Sitze in Paris („Office Internationale d'Hygiène Publique") geschaffen, das einerseits als Zentralstelle für den epidemiologischen Nachrichtendienst gedacht ist und zu diesem Zweck ein monatliches Bulletin[11] herausgibt, andererseits den wissenschaftlichen Vorarbeiten für die internationalen Sanitätskonferenzen dient (vgl. z. B. den in der Sitzung von 1911 niedergelegten Spezialbericht[12] über neuere Fragen der Choleradiagnose und über die Bedeutung der Choleraträger für die Verbreitung und Abwehr der Seuche).

2. Mit Rücksicht auf die enorme Entwickelung des Weltverkehrs geht die ganze moderne Entwickelung des Quarantänewesens darauf aus, ein praktisch erreichbares — natürlich immer nur relatives — Maximum von Garantien mit einem Minimum der Beschränkung und Schädigung von Handel und Verkehr zu erreichen. Zu diesem Zweck ist die Anwendung von Quarantänemaßregeln örtlich und zeitlich beschränkt auf das verseuchte Gebiet („circonscription territoriale contaminée"), während die übrigen Teile des Landes oder Staates, dem dieses verseuchte Gebiet angehört, von Quarantäne gänzlich frei bleiben. Mit Rücksicht auf die Möglichkeit, daß es sich bei ersten Fällen einer Seuche um importierte Infektion handelt, kann nach den geltenden Bestimmungen ein Gebiet erst dann als „verseucht" bezeichnet werden, wenn mehrere notorisch nichtimportierte Pestfälle daselbst vorgekommen sind oder wenn bei Cholera eine Herdbildung stattgefunden hat (d. h. wenn es nicht gelungen ist, die Seuche auf ihre ersten Fälle zu beschränken). — Ein Gebiet gilt nicht mehr als verseucht, wenn mehr als 5 Tage nach der Isolierung (bzw. Tod oder Heilung) des letzten Cholera- oder Pestfalles verflossen sind, ohne daß sich neue Fälle ereignet hätten; bei Pest wird außerdem der Nachweis von Maßnahmen gegen Ratten verlangt. (Für Gelbfieber normiert die letzte Pariser Konferenz von Paris die genannte Frist auf 18 Tage.) Desgleichen werden Provenienzen, welche mindestens 5 Tage vor dem Ausbruch der Seuche das „verseuchte Gebiet" verlassen haben, als unverdächtig bezeichnet. —

Die Anwendung der Quarantänevorschriften auf die Provenienzen aus anerkannt „verseuchtem" Gebiet erfolgt ganz allgemein in der Weise, daß eigentliche Verkehrsbeschränkungen sowohl für Personen (Internierung, Observation) als für Waren (Einfuhrverbot) nur bei ganz direktem Infektionsverdacht zulässig sind; auch die Maßnahmen zur Desinfektion und zur Bekämpfung der Ratten gelangen nur da zur Anwendung, wo spezielle Verdachtsmomente für eine stattgefundene Infektion vorliegen; in allen übrigen Fällen, d. h. in ihrer

weitaus überwiegenden Mehrheit werden die Provenienzen auch aus anerkannt „verseuchtem“ Gebiet nur einer einfachen Ueberwachung ohne jede Verkehrsbeschränkung unterworfen (Revisionssystem). Natürlich ist ein so liberales Vorgehen nur dem allgemeinen Verkehr gegenüber gerechtfertigt, dessen großzügige Entwickelung und dessen erfahrungsmäßig geringen Infektionschancen weitergehende Maßnahmen weder erfordern noch auch überhaupt gestatten würden; immer muß man sich aber bewußt sein — wie später noch ausgeführt werden soll, daß dieses System, aus einem Kompromiß zwischen den Forderungen des Verkehrs und jenen des Seuchenschutzes hervorgegangen, nur eine relative Sicherheit bietet. Es ist daher durchaus berechtigt und geboten, gegenüber solchen speziellen Verhältnissen, die größere Gefahren für die Verbreitung von Seuchen bedeuten, wie das z. B. beim Pilger- und Auswandererverkehr der Fall ist, schärfere Maßnahmen anzuwenden, um einen vollständigen Seuchenschutz zu erreichen, — um so mehr als dieses Erfordernis ohne empfindlichere Störung des Weltverkehrs erreicht werden kann. Im folgenden sollen diese speziellen Schutzmaßregeln gesondert beschrieben werden, nachdem wir zuerst die geltenden Bestimmungen für den allgemeinen Verkehr, und zwar — entsprechend den total verschiedenen Bedingungen — gesondert für den See- und für den Landverkehr besprochen haben.

b) Seequarantänen.

3. Die Maßnahmen müssen schon vor und bei der Abfahrt eines Schiffes aus einem verseuchten Hafen beginnen. Zunächst ist die gesamte Besatzung des Schiffes inkl. sämtlicher Passagiere vor der Abfahrt auf ihren Gesundheitszustand ärztlich zu untersuchen; Personen mit verdächtigen Krankheitssymptomen werden von der Einschiffung ausgeschlossen. Ferner werden die schmutzige Wäsche und sonstige infektionsverdächtige zum persönlichen Gebäck gehörige Gegenstände vor der Einschiffung desinfiziert; bezüglich letzterer kann man sich dabei im allgemeinen auf die Passagiere dritter Klasse und die Schiffsbesatzung beschränken; hat doch die Erfahrung vielfältig gezeigt, daß Angehörige der wohlhabenderen Klassen für die Verbreitung von Cholera und Pest (ganz besonders gilt dies für letztere!) so gut wie gar nicht in Betracht kommen. Betreffend Warenverkehr siehe unten! — Das Schiff selbst muß vor der Abfahrt ordentlich gereinigt und mit tadellosem Trinkwasser von durchaus unverdächtiger Provenienz versehen sein.

4. Die Maßnahmen während der Ueberfahrt erstrecken sich namentlich auf allgemeine Reinlichkeit sowie auf Herrichtung geeigneter Isolierräume und Beobachtung von Desinfektionsvorschriften bei Vorkommen eines verdächtigen Krankheitsfalles. Für gewisse Kategorien von Schiffen (Pilger- und Auswandererschiffe; vgl. weiter unten!) ist das Vorhandensein eines Schiffsarztes und eines zuverlässigen Dampfdesinfektionsofens obligatorisch; in jedem Falle haben Schiffe, denen beides fehlt, bei Verdachtsgrund oder bei Ausbruch der Seuche an Bord, im Ankunftshafen eine härtere Behandlung zu gewärtigen.

5. Die Maßnahmen im Ankunftshafen sind prinzipiell verschieden, je nach dem Ausfall der ärztlichen Untersuchung.

a) Gegenüber verseuchten Schiffen kommen folgende Maßnahmen in Anwendung: Die noch an Bord befindlichen Pest- oder Cholerakranken werden ausgeschifft und in einem Isolierspital untergebracht; etwaige Leichen werden unter allen Kautelen bestattet. Die übrigen Personen können, je nach Ermessen der Gesundheitsbehörde, entweder nur einer Ueberwachung ohne Beschränkung des Aufenthaltsorts, oder aber einer Internierung und Observation in der Quarantäneanstalt („Lazarett") untergebracht werden; vgl. über Quarantäneanstalten bei Ruppel [13].

Letztere Maßnahme wird namentlich gegenüber solchen Personen in Anwendung kommen, von denen nach Maßgabe der Verhältnisse (ungenügende Isolierung des Kranken an Bord während der Reise usw.) anzunehmen ist, daß sie der Infektion in besonderer Weise ausgesetzt gewesen sind. In keinem Falle darf die Ueberwachung oder Observation länger als 10 Tage bei Pest, bzw. länger als 5 Tage bei Cholera andauern. Nach den neuesten Bestimmungen (Paris 1912) soll sowohl für Pest wie für Cholera ein Maximum von 5 Tagen gelten.

Sämtliche auf dem Schiff befindliche Personen (Passagiere und Schiffsbesatzung) werden einer ärztlichen Untersuchung unterzogen, um zu ermitteln, ob sich unter ihnen noch andere Krankheitsfälle befinden; zu diesem Zwecke ist nach den Bestimmungen der letzten Pariser Konferenz (1912) — auch die Vornahme der bakteriologischen Untersuchung zulässig, doch muß dieselbe innerhalb der für die Quarantäne geltenden maximalen Frist von 5 Tagen beendet sein. — Außerdem findet die Desinfektion der von Pest- oder Cholerakranken benutzten Räume, — sowie weiterhin auch aller derjenigen Räume statt, für welche die Gesundheitsbehörde dies für notwendig hält; unter allen Umständen werden die schmutzige Wäsche und die persönlichen Effekten der Mannschaft, bei den Passagieren nach Ermessen des beamteten Arztes — desinfiziert. Bei Gelbfieber ist, entsprechend der Tatsache, daß das Virus nur im Körper des erkrankten Menschen und der Mücke vorhanden ist, von jeder Desinfektion abzusehen; dafür tritt Vernichtung der Mücken (durch Räucherungen) ein. Desgleichen erfolgt bei Pest Vertilgung der Ratten durch Clayton- oder Generatorgas (vgl. das betr. spezielle Kapitel in Bd. IV dieses Handbuchs). Cholerainfizierte Schiffe haben den (möglicherweise infizierten) Inhalt ihrer Trinkwasserbehältr und ihrer Wasserbalasttanks nach vorgängiger Desinfektion zu entleeren und hygienisch einwandfreies Trinkwasser aufzunehmen.

b) Die Behandlung „verdächtiger" Schiffe erfolgt nach genau denselben Grundsätzen, wie soeben für die „verseuchten" Schiffe angegeben; nur daß die sanitäre Ueberwachung der Passagiere und der Schiffsmannschaft ohne Verkehrsbeschränkung erfolgt und eine eigentliche „Observation" derselben mit Internierung in Quarantäneanstalten nicht stattfindet.

c) „Reine" Schiffe werden in europäischen Häfen nach günstigem Ausfall der ärztlichen Visite sofort zum freien Verkehr zugelassen; bei Vorhandensein besonderer Verdachtsgründe können die für verdächtige Schiffe geltenden Maßnahmen (Ueberwachung der Mannschaft und der Passagiere, Desinfektion, Entrattung) ganz oder teilweise zur Ausführung gelangen; insbesondere ist die Ent-

rattung obligatorisch, falls Pestratten oder auch nur eine ungewohnte Sterblichkeit unter den Ratten an Bord beobachtet worden waren. Die neueste Pariser Konferenz empfiehlt als ganz allgemeine Maßnahmen die periodisch (etwa alle 6 Monate) vorzunehmende Entrattung aller Schiffe; solche Schiffe, die sich diesen Maßnahmen unterziehen, sollen von den Quarantänebehörden besondere Vergünstigungen eingeräumt erhalten. Ferner gelten folgende Ausnahmebestimmungen:

α) Gegenüber überfüllten (oder sonst in mangelhaften hygienischen Verhältnissen befindlichen) Schiffen können jederzeit strengere Maßnahmen, analog der Behandlung von Pilger- und Auswandererschiffen (vgl. weiter unten) zur Anwendung kommen; insbesondere kann hier die ärztliche Visite durch die bakteriologische Untersuchung vervollständigt werden.

β) In außereuropäischen Häfen (insbesondere in der Levante und im fernen Osten) können reine und verdächtige Schiffe zwecks Observation der Passagiere und Mannschaft in Quarantäne zurückgehalten werden, falls seit der Abfahrt vom infizierten Hafen weniger als 5 Tage verflossen waren; die an dieser Frist (welche als Inkubationszeit für Pest und Cholera angenommen ist) fehlenden Tage sind in Quarantäne zu ergänzen.

γ) Im Gegensatz zu den in beiden vorangegangenen Rubriken vorgesehenen schärferen Maßnahmen ist endlich auch eine teilweise oder gänzliche Befreiung von Quarantänemaßnahmen für diejenigen Schiffe vorgesehen, die sich in besonders günstigen hygienischen Verhältnissen befinden. So bei Schiffen, die Arzt und Desinfektionsapparat an Bord haben oder auf denen regelmäßige Entrattung vorgenommen wird. Sogar die Befreiung von der ärztlichen Visite bei der Ankunft des Schiffes ist vorgesehen, falls ein von den Heimatbehörden des Ankunfthafens besonders bestellter Amtsarzt an Bord des Schiffes weilt, der verpflichtet ist, über jedes verdächtige Vorkommnis während der Reise bei der Ankunft sofort Bericht zu erstatten; für ein so weitgehendes liberales Regime, das besonders von NOCHT befürwortet wird, sind natürlich spezielle Abmachungen zwischen den Vertragsstaaten erforderlich.

Außer diesen im europäischen Ankunftshafen zu treffenden Maßnahmen hat man nun gegenüber den aus Arabien, Indien und dem fernen Osten (d. h. den endemischen Heimstätten von Pest und Cholera) herkommenden Schiffen die sämtlich den Suezkanal passieren müssen, an diesem letzteren noch eine besondere Schutzwehr für Europa (und gleichzeitig Aegypten, das ja das natürliche Bindeglied zwischen Europa und den vorgenannten Ländern bildet) zu errichten gesucht. Diesem Zwecke dienen die Quarantäneanstalten im Roten Meer („Mosesquellen“ für Passagierverkehr, El Tor für Pilger), die unter der Autorität einer in Alexandrien residierenden ägyptisch-internationalen Behörde, des sogenannten „Conseil sanitaire, maritime et quarantenaire d'Egypte“ stehen. Ueber die Organisation dieser Behörde vgl. KOCH-GAFFKYS [15] Cholerabericht, sowie die eingehende Monographie von BÉRARD [16] und einige Notizen bei GOEBEL [17]; vgl. auch die Protokolle der internationalen Sanitätskonferenzen. Jedes Schiff, welches den Suezkanal passieren will, wird vorher einer genauen ärztlichen Visite unterworfen; die Behandlung des Schiffes richtet sich sowohl nach dem Ausfall der Visite als auch nach dem hygienischen Zustand des Schiffes, insbesondere danach, ob Arzt und Desinfektionsapparat an Bord vorhanden sind oder nicht. Verseuchte Schiffe landen in jedem Falle ihre Pest- bzw. Cholerakranken in der Quarantänestation, wo dieselben in einem Isolierspital untergebracht werden. Sämtliche Teile des Schiffes, die mit dem

Kranken in Berührung gekommen sind, werden gründlich desinfiziert, desgleichen die schmutzige Wäsche oder sonstige als infiziert zu erachtende Gebrauchsgegenstände der Passagiere und der Besatzung. Die übrigen Insassen des Schiffes werden entweder sämtlich (bei Schiffen ohne Arzt und Desinfektionsapparat) am Lande in besonderen Räumen in Quarantäne gehalten, oder (falls Arzt und Desinfektionsapparat an Bord vorhanden) es werden nur die „verdächtigen Personen", d. h. solche, die mit den Kranken in Berührung gekommen waren, an Bord oder an Land einer Beobachtung unterzogen. Die Dauer dieser Observation darf bei Pest 10 Tage, bei Cholera 5 Tage keinesfalls überschreiten, wobei der Anfang dieser Periode vom Datum des Auftretens des letzten Krankheitsfalles an Bord gerechnet wird. Nach Erledigung dieser Observation (bzw. bei Ausschiffung der „verdächtigen Personen" sogleich) wird das verseuchte Schiff zum „transit en quarantaine" durch den Suezkanal zugelassen; vgl. über die dabei behufs Vermeidung jeglichen Kontakts zwischen dem Schiff und dem Kanalufer angewandten Maßregeln den Text der Sanitäts-Konventionen. Reine Schiffe und solche verdächtige Schiffe, die mit Arzt und Desinfektionsapparat versehen sind, werden gleichfalls sofort zum transit en quarantaine zugelassen; verdächtige Schiffe ohne Arzt und Desinfektionsapparat müssen erst an der Quarantänestation anhalten, um daselbst der ärztlichen Revision der Schiffsinsassen und der Desinfektion der schmutzigen Wäsche sowie sonstiger infektionsverdächtiger Gegenstände unterzogen werden.

Sperr- und Quarantänemaßregeln zu Lande.

Früher versuchte man oft, die Einschleppung einer Seuche auf dem Landwege durch völlige Absperrung der Grenze, mit Zuhilfenahme militärischer Bedeckung („Cordon sanitaire") zu erreichen. Die Erfahrung hat gezeigt, (z. B. noch im Jahre 1899 in Oporto), daß eine solche vollständige Absperrung bei den heutigen Verkehrsverhältnissen absolut undurchführbar ist und nicht zum gewünschten Ziele führt. Gerade diejenigen fragwürdigen Elemente, die wir für Verschleppung von Seuchen am meisten zu fürchten haben (Schmuggler, Vagabunden, Prostituierte, Hausierer usw.), sind am schwierigsten zu kontrollieren; außerdem nimmt erfahrungsgemäß der Verkehr auf solchen Schleichwegen um so mehr zu, in je ausgedehnterem Maße die Sperrmaßregeln ausgeführt werden. Noch viel weniger wäre es möglich, den allgemeinen Grenzverkehr, insbesondere den massenhaften Eisenbahnverkehr, durch Quarantäne aufhalten oder kontrollieren zu wollen. Sperren und Quarantänen zu Lande haben nur da Aussicht auf Erfolg, wo sie in verkehrsarmen, leicht zu kontrollierenden Gegenden, in beschränkter Ausdehnung, und vor allem mit Aufgebot sehr bedeutender Mittel und äußerster Strenge durchgeführt werden können. Meist sind diese Verhältnisse nur in dünnbevölkerten außereuropäischen Gegenden verwirklicht; auch dann hängt das Gelingen einer Sperre noch wesentlich davon ab, daß man wirklich der allerersten Fälle habhaft geworden ist; meistens wird man zu spät kommen. Immerhin gelang es z. B. 1878 in Wetljanka (an der Grenze des europäischen und asiatischen Rußlands) durch rigoroseste Anwendung eines Militärkordons die Pest zu lokalisieren und an jeder weiteren Ausbreitung zu verhindern; desgleichen neuerdings mit Erfolg in dem russischen Orte Kolobowka (vgl. bei Tchistovitch[18] und Arustamov[19]), so werden auch die auf dem Landwege anlangenden Karawanen mohammedanischer Pilger in El Tor strenger Quarantäne unterworfen. In Europa kommen Landquarantänen praktisch eigentlich nur für fremde durchreisende Auswanderer in Betracht, in Deutschland speziell für die von Rußland kommenden Auswandererzüge; über die für diesen Zweck vorgesehenen Quarantäneanstalten an der russischen Grenze und im Inneren vgl. bei Nocht. Gegenüber solch spezifisch verdächtigem Durchgangsverkehr ist auch unter Umständen die Einrichtung von „Quarantäne-Eisenbahnzügen" rationell; solche Züge (wie sie z. B. seinerzeit vor Eröffnung des Suezkanals für den Durchgangsverkehr der außerägyptischen Pilger zwischen Alexandrien und Suez vorgesehen waren) passieren unter strenger Bewachung und halten nur an besonderen Stellen, an denen eine strenge Kontrolle leicht ausführbar ist. — Abgesehen von solchen Ausnahmefällen sind im übrigen Landquarantänen völlig aufgegeben — wobei es jedoch jedem Staat unbenommen bleibt, eine Grenze auf bestimmte Strecken zu schließen und den Durchgangsverkehr nur an gewissen besonders leicht kontrollierbaren Punkten zu gestatten. Im übrigen bleibt als einzig wirksame Kontrolle für den Landverkehr das Revisionssystem (vgl. unten).

d) Warenverkehr.

Gegenüber den noch gar nicht lange Zeit zurückliegenden Vorstellungen, welche (wahrscheinlich noch unter der Nachwirkung der früheren Anschauungen über die Genese der Infektionskrankheiten aus Fäulnisstoffen, „Miasmen" und dgl.) eine ganze Anzahl von Warengattungen als an sich infektiös betrachteten und überhaupt dem Warenverkehr eine ganz übertriebene Bedeutung für die Verbreitung von Epidemien beilegten, — hat sich in den letzten Sanitätskonferenzen die richtige Anschauung Bahn gebrochen, daß Waren an sich überhaupt nie die Seuche hervorrufen, sondern nur dann, wenn sie mit dem vom kranken Menschen bzw. kranken Tiere ausgeschiedenen Ansteckungsstoff infiziert sind. Desinfektionsvorschriften oder Einfuhrverbot können daher nur solchen Provenienzen gegenüber erlassen werden, welche als infiziert zu betrachten sind; unter allen Umständen ist ein solcher Verdacht gegeben bei getragenen Kleidern und Wäschestücken, Bettzeug und Lumpen. Für Cholera kommen außerdem speziell für die Verhältnisse des Grenzverkehrs gewisse Nahrungsmittel, die in rohem Zustand verzehrt werden (Milch, Butter, Gemüse, Früchte) in Betracht. — Das früher beliebte Zurückhalten von Waren in Quarantäne ist als irrationell mit Recht aufgegeben; jedoch können Waren, die von pestinfizierten Ratten sichtlich angefressen oder mit Rattenkot beschmutzt sind, während einer Dauer von zwei Wochen in besonderen Gebäuden rattensicher gelagert werden, bevor ihre Zulassung zum freien Verkehr erfolgt, um während dieser Frist eine sichere Abtötung der den Waren etwa anhaftenden Pestbacillen zu erreichen. — Die sog. „Desinfektion" von Briefen und Postsachen durch Räuchern, die früher häufig angewandt wurde (vgl. Koch-Gaffky[15], Cholerabericht, sowie bei Th. Weyl[20]), ist als gänzlich nutzlos längst abgeschafft und der Briefverkehr bleibt jetzt völlig unbehelligt.

e) Pilgerverkehr.

Der Pilgerverkehr stellt in Seuchenzeiten stets eine große Gefahr für die Verbreitung der Infektion dar, weil beim Zusammenströmen größerer Menschenmengen verschiedenster Herkunft an einem und demselben Orte von vornherein schon alle Bedingungen für die Verschleppung des Infektionsstoffs gegeben sind, und zudem infolge des Zusammendrängens meist ärmerer, hygienisch undisziplinierter Bevölkerungsklassen an den Pilgerstätten eine für die Entstehung und Verbreitung von Epidemien besonders gefährliche Situation geschaffen wird. Im Inland lassen sich solche Pilgerzüge und Wallfahrten noch leichter beherrschen und eventuell in Zeiten drohender Seuchengefahr ganz unterdrücken; viel schwieriger liegen die Verhältnisse bei den gewaltigen Pilgerfahrten im Orient, wo viele Tausende oft von weither, aus fremden Ländern, zu ihren heiligen Stätten ziehen; erwähnt seien die christlichen Pilgerzüge nach Jerusalem, die besonders seitens der ärmeren russischen Bevölkerung unter häufig sehr primitiven Verhältnissen unternommen werden, — ferner die (besonders für die Seuchengeschichte der Cholera wichtigen) Pilgerfahrten nach den heiligen Stätten Vorderindiens (Puri, Hurdwar) sowie an der türkisch-persischen Grenze (Kerbela). Die größte Bedeutung für die Quarantänegesetzgebung hat jedoch die jährlich wiederkehrende moham-

medanische Pilgerfahrt nach dem Hedjaz (Mekka und Medina) erlangt; es kommen daselbst jährlich Hunderttausende von Pilgern aus den Mittelmeerländern und dem ganzen Orient bis Ostasien unter den primitivsten hygienischen Verhältnissen zusammen, um sich nach wenigen Wochen wieder zu zerstreuen; und da unter den Heimatländern der Pilger fast immer einige verseucht sind (z. B. Indien), so liegt die Gefahr der Verschleppung und Weiterverbreitung der Seuchen nur allzu nahe.

Außer der Türkei und Aegypten sind noch insbesondere Rußland, Oesterreich (bosnische Pilger!) und Frankreich (algierische Pilger!) einer Seucheneinschleppung durch rückkehrende Pilger ausgesetzt. In richtiger Würdigung der von den Pilgerstätten aus permanent drohenden Seuchengefahr, und andererseits der großen Schwierigkeiten, womit die sachgemäße Ausführung hygienischer Maßnahmen unter den obwaltenden Verhältnissen zu kämpfen hat, sind von den Sanitätskonferenzen (Paris 1894 für Cholera, Venedig 1897 für Pest) für die Ueberwachung der Pilger besonders strenge Ausnahmebestimmungen erlassen worden und sind insbesondere die für Pilger bestimmten Quarantäneanstalten an Orte gelegt worden, wo sie ganz isoliert und leicht der Kontrolle zugänglich sind. Die Maßnahmen beginnen bereits bei der Abreise der Pilger aus ihrer Heimat; vor der Abreise aus einem verseuchten Lande (bzw. an Bord) werden die Pilger einer strengen mehrtägigen Observation und Desinfektion aller verdächtigen Effekten unterworfen, um die Einschiffung von infizierten Personen oder Gegenständen zu verhindern; behufs leichterer Kontrolle stehen in Britisch- und Niederländisch-Indien nur eine sehr beschränkte Anzahl (1—2) von Hafenplätzen den Pilgern zur Abreise offen. Pilger, die sich nicht über den Besitz der zur Pilgerfahrt erforderlichen Geldmittel ausweisen können, werden abgewiesen. Sehr zweckmäßig ist auch die in Aegypten übliche Maßregel, wonach jeder Pilger bei der Abreise einen Paß erhält, auf dem insbesondere seine genaue Adresse vermerkt ist; kein Pilger, der sich nicht bei der Rückkehr durch diesen Paß als in Aegypten ansässig ausweisen kann, darf in Aegypten landen; auf diese Weise wird in wirksamster Weise verhindert, daß sich nicht Pilger, teils wegen Mittellosigkeit, teils aus Unlust an regelmäßiger Arbeit, monatelang als obdachlose Vagabunden herumtreiben und zur Verbreitung aller möglicher Arten ansteckender Krankheiten beitragen. — Für Pilgerschiffe sind strenge Vorschriften erlassen, insbesondere was Anwesenheit von Arzt und Dampfdesinfektionsapparat, Maßregeln gegen Ueberfüllung der Räume, Vorsorge für unverdächtiges Trinkwasser und genügende Ernährung der Pilger, Reinlichkeit und hinreichende Isolierungs- und Hospitalräume betrifft; doch stößt die Durchführung dieser Maßregeln wegen ungenügender Zwangs- und Strafmaßregeln gegen die Kapitäne und Rheder auf große Schwierigkeiten. — Die Pilgerquarantäneanstalten im Roten Meere haben einen doppelten Zweck; zunächst sollen sie bei Hinfahrt eine Kontrolle über die Pilgerschiffe ausüben und das Eindringen der Seuche ins Hedjaz verhindern; für diesen Zweck ist für Schiffe aus Norden El Tor, für die Herkunft von Süden Kamaran bestimmt. Leider ist diese letztere Station, sowie die übrigen unter türkischer Verwaltung („Conseil supérieur de santé de Constantinople") stehenden Quarantänestationen im Roten Meer und im Persichen Golf noch keineswegs in der Verfassung, um dieser Aufgabe vollständig gerecht zu werden. Desto wichtiger ist für Europa und Aegypten die Kontrolle der rückkehrenden Pilger, die in El Tor stattfindet. Im Gegensatz zu dem früheren ungenügenden Zustand dieser Station, der zu einer Reihe von berechtigten herben Kritiken Anlaß gegeben hat (Bitter[21], Karlinski[22], Kaufmann[23], Lutsch[24]), ist seit etwa fünfzehn Jahren unter der Leitung von M. A. Ruffer eine gründliche Reform durchgeführt worden, so daß El Tor jetzt geradezu eine Musteranstalt in großartigstem Stil darstellt, die bis 20000 Pilger gleichzeitig aufzunehmen vermag und mit allen erforderlichen Einrichtungen und mit fachkundigem, trefflich geleitetem Personal ausgestattet ist (vgl. auch das Urteil der Deutschen Pestkommission[25]). Auch sei noch daran erinnert, daß in den letzten Jahren von Ruffer und seinen Mitarbeitern eine Reihe wertvoller wissenschaftlicher Arbeiten aus dieser Quarantänestation, besonders über die Choleradiagnose, hervorgegangen ist; vgl. Kapitel „Cholera" in Bd. IV dieses Handbuchs. Die Station El Tor liegt an der Westküste der Sinaihalbinsel, auf der Landseite rings von Wüste umgeben und überdies durch Drahtgitter vom Hinterland völlig abgesperrt; diese Anordnung, in Verbindung mit den Schwierig-

keiten der Landung, die nur an den dazu konstruierten Landungsbrücken möglich ist, verbürgen die völlige Isolierung des Lagers. Einmal gelandet, finden die Pilger keinen anderen Weg zum Inneren des Lagers offen als die Passage durch die in größten Dimensionen angelegte Desinfektionsanstalt, in der die „unreine“ von der „reinen“ Seite streng geschieden ist. Die Pilger müssen sich vollständig entkleiden und ein Bad (Dusche) nehmen; bei den Pilgern weiblichen Geschlechts wird diese Prozedur durch europäische Aerztinnen und Wärterinnen kontrolliert. Unterdessen werden Kleider und Effekten der Pilger im Dampfofen bzw. auf chemischem Wege desinfiziert. Die auf der „reinen“ Seite austretenden Pilger werden sodann in „Sektionen“ verteilt, die voneinander durch doppelte Drahtgitter und freie Zwischenräume streng getrennt sind; bricht dann die Seuche auf der einen oder anderen Sektion aus, so bleibt doch stets die Ansteckung lokalisiert, und es ist nicht sogleich das ganze Lager infiziert. Die Zeit, welche die Pilger in diesen Sektionen in strenger Quarantäne unter beständiger ärztlicher Aufsicht zuzubringen haben, richtet sich zunächst danach, ob die Pilgerschaft als verseucht („brut“) oder als unverdächtig („net“) deklariert worden ist, d. h. ob im Hedjaz Fälle von Cholera oder Pest vorgekommen sind oder nicht; diese Erklärung erfolgt durch den internationalen Gesundheitsrat in Alexandrien, der sich über den Gesundheitszustand im Hedjaz durch einen jedes Jahr eigens dorthin gesandten Delegierten vergewissert. Vgl. die Referate über diese sehr interessanten und für die Verhältnisse im Hedjaz charakteristischen Berichte in der „Hyg. Rundschau“. Auch bei Abwesenheit jeden Verdachts („pélérinage net“) werden doch stets in El Tor die oben genannten Desinfektionsmaßregeln ausgeführt und überdies die Pilger nachträglich 3 Tage in Quarantäne gehalten; im Falle von „pélérinage brut“ erhöht sich Dauer der Quarantäne auf 7 Tage, und kommt in einer Sektion ein Fall vor, so muß die ganze Sektion (nach geeigneten Desinfektionsmaßregeln) die Quarantäne von neuem beginnen, bis 7 Tage nach dem Zeitpunkt der Isolation des letzten Falles verstrichen sind.

Es ist kein Zweifel, daß durch die energische Durchführung der Quarantänemaßregeln in El Tor ein sehr weitgehender Schutz gegen die Einschleppung der Seuche nach Aegypten und weiterhin auch Europa gegeben ist; es ist in den letzten Jahren mehrfach vorgekommen, daß die Cholera in einer ganzen Anzahl von Fällen — meist überhaupt erst dank der bakteriologischen Untersuchung — in El Tor konstatiert wurde und daß es dem zielbewußten Vorgehen der Quarantänebehörden gelang, die Seuche daselbst im Keime zu ersticken.

Auch die auf dem Landwege eintreffenden Pilgerkarawanen werden in El Tor angehalten und denselben strengen Quarantänemaßregeln unterworfen wie die auf dem Seeweg eintreffenden Pilger.

In den letzten Jahren, seit Fertigstellung der Hedjazbahn, droht die Gefahr, daß die rückkehrenden Pilger — mit Umgehung der mit großer Mühe geschaffenen Quarantäneanstalt El Tor — direkt mit der Eisenbahn in wenigen Tagen von Medina nach Syrien zurückkehren; es ist dadurch zweifellos die Seuchengefahr den Mittelmeerländern erheblich näher gerückt — eine Gefahr, auf die zuerst Ruffer[26] und später Clemow[27] aufmerksam gemacht haben. Um dieser Gefahr zu begegnen, hat die türkische Verwaltung bei Tebouk in der Wüste im Südosten der Sinaihalbinsel eine Landquarantänestation geschaffen, deren Ausbau noch fortschreitet. Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese Station ihrer schwierigen Aufgabe wird gerecht werden können.

In ähnlicher Weise, wie hier gegen Pilger, werden Ausnahmebestimmungen andernorts auch gegen Auswanderer bzw. Einwanderer angewandt, da es sich, im einen wie im anderen Falle, erfahrungsgemäß um große, schwierig disziplinierbare Massen handelt, deren individuelle Hygiene meist recht fragwürdiger Beschaffenheit ist. Auch hier beginnen die Maßnahmen schon vor der Abfahrt; in Hamburg und Bremen z. B. werden die Auswanderer in großen Quarantänestationen einige Tage vor der Abfahrt unter Beobachtung gehalten, gebadet und desinfiziert (Nocht[2]). Für Auswandererschiffe bestehen in Deutschland seit 1898 reichsgesetzliche Bestimmungen[28]; der wesentlichste Fortschritt besteht darin, daß ein besonderer beamteter „Untersuchungsarzt“ vorgesehen ist, der vor Antritt der Reise die Zustände an Bord zu prüfen hat und der eine wirksame Kontrolle gegenüber dem Schiffsarzt ausübt (Nocht[29]). Vgl. auch die allgemeinen Vorschriften betr. Kauffahrteischiffe[30] und die „Anleitung zur Gesundheitspflege an Bord von Kauffahrteischiffen“[31]. Endlich werden die Auswanderer auch bei der Ankunft Quarantänemaßregeln unterworfen.

IV. Kritische Betrachtungen über Wirksamkeit und Grenzen des internationalen Seuchenschutzes.

Fragen wir uns nun, inwieweit das heute geltende Quarantänesystem einen wirksamen Schutz gegen den Import von Seuchen bietet, und wo eventuell die Wirksamkeit dieser Schutzmaßregeln eine Grenze findet, so muß die Antwort ganz verschieden ausfallen, je nachdem es sich um die überaus liberalen Bestimmungen für den allgemeinen Verkehr oder um die strengen Ausnahmebestimmungen für einzelne besonders gefährliche Kategorien von Reisenden (Pilger, Auswanderer) handelt. Für diese letzteren Fälle verfügen wir glücklicherweise über eine Reihe von überaus wirksamen Bestimmungen, welche entweder (wie beim Durchgangsverkehr von Auswanderern) einer vollständigen Ausschließung jedes Kontakts dieser infektionsverdächtigen Provenienzen mit dem Inland gleichkommen — oder doch (wie z. B. bei der Ueberwachung des Pilgerverkehrs) durch die Möglichkeit der Anwendung sehr langer Quarantänen und die Internierung in besonders eingerichteten Quarantäneanstalten alle Mittel an die Hand geben, um jeden verdächtigen Fall rechtzeitig zu entdecken und die erforderlichen Maßnahmen zur Isolierung und Desinfektion in vollstem Umfange zu treffen. Diese Ausnahmebestimmungen gewähren daher — sorgfältige Ausführung vorausgesetzt — wirklich eine sehr weitgehende Sicherheit, ja nahezu einen absoluten Schutz, soweit das bei der Unvollkommenheit aller menschlichen Einrichtungen überhaupt praktisch erreichbar ist. — Ganz anders die Bestimmungen für den allgemeinen Verkehr; für diese muß die oben aufgeworfene Frage nach der Möglichkeit eines absolut zuverlässigen Schutzes gegen die vom Ausland drohende Seuchengefahr unbedingt in verneinendem Sinne beantwortet werden. Ja man kann sogar noch einen Schritt weitergehen und mit gutem Recht behaupten, daß, abgesehen vielleicht von gewissen Ausnahmefällen, in denen aber äußerst strenge Maßnahmen und ganz außergewöhnlich lange Dauer der Quarantäne praktisch durchführbar sein müßten — nach dem gegenwärtigen Stande der Wissenschaft auch gar keine Verbesserung und Neugestaltung des Quarantänewesens abzusehen ist, die einen solchen absoluten Seuchenschutz gewährte. Der Grund hierfür liegt in einer doppelten prinzipiellen Schwierigkeit:

1) Die Anwendung aller Schutzmaßregeln ist nach den geltenden internationalen Abmachungen beschränkt auf Herkünfte aus dem sog. „verseuchten Gebiet" („circonscription territoriale contaminée), über dessen Abgrenzung in räumlicher und zeitlicher Beziehung vgl. oben S. 384. Nun ist ja ohne weiteres klar und überdies durch die praktische epidemiologische Erfahrung vielfältig erwiesen, daß die Infektion von außerhalb des als „verseucht" anerkannten Gebietes in viel weiterer Ausdehnung existieren und sich von da aus unbemerkt verbreiten kann, ohne daß es ausführbar wäre, gegen diese Möglichkeiten sich durch Quarantänemaßnahmen zu schützen. Was zunächst die räumliche Abgrenzung eines „verseuchten Gebietes" angeht, so wird dieselbe immer mehr oder minder willkürlich bleiben, und es wird sich bei den heutigen Verkehrsmitteln in keiner Weise verhindern lassen, daß z. B. Personen aus den infizierten Ortschaften sich schon einige Stunden nach ihrer Abreise vom eigentlichen Herd der Seuche in einem Hafen einschiffen und noch inner-

halb der Inkubationszeit in benachbarten bisher seuchenfreien Ländern anlangen, — ganz abgesehen von der weiter unten zu besprechenden Infektionsgefahr seitens latenter Fälle. Nur in dieser Weise ist das (beispielsweise in den letzten Choleraepidemien in den Mittelmeerländern) beobachtete sprunghafte Auftreten der Seuche in bisher verschonten Gebieten — unter Umständen in großer Entfernung von den verseuchten Gebieten und scheinbar ohne allen Zusammenhang mit diesen letzteren — zu erklären. Auch in zeitlicher Beziehung ist eine scharfe Abgrenzung der Dauer der Infektionsgefahr seitens eines verseuchten Gebietes unmöglich; die für diesen Zweck vorgesehene Frist von 5 Tagen — entsprechend der Dauer der Inkubationszeit — ist ungenügend; erfahrungsgemäß kommen gerade bei Pest — bei der ja überhaupt (solange es sich um Bubonenpest handelt) die Infektion von Mensch zu Mensch und damit auch die Dauer der Inkubationszeit für die zeitliche Entwickelung der Epidemie gar keine Bedeutung hat — häufig genug auch nach längerer Zeit wieder neue Fälle vor. Die buchstäbliche Befolgung der gegenwärtigen Konferenzbestimmungen führt daher zu der Inkonsequenz, daß der gleiche Hafen im Verlauf weniger Tage bald als „rein", bald als „verseucht" erklärt wird und demgemäß die Maßregeln bei der Abfahrt bald unterdrückt werden, bald wieder zur Ausführung gelangen, — während doch selbstverständlich die Seuche die ganze Zeit über, wenn auch zeitweise im Verborgenen, vorhanden war. Endlich ist auch in quantitativer Hinsicht eine Beschränkung vorhanden, indem erst nach Konstatierung mehrerer nichtimportierter Pestfälle oder nach Bildung eines Choleraherdes das betr. Gebiet als „verseucht" angesprochen werden darf. Nun kann aber auch schon ein vereinzelter Fall zur Verschleppung der Infektion nach außen führen, — ganz abgesehen davon, daß oft genug die Seuche vielleicht schon weiter verbreitet ist, ohne daß die Erkrankungsfälle zur Kenntnis der Sanitätsbehöde gelangt sind; gar bei der Pest stellt ja der menschliche Erkrankungsfall überhaupt nur einen Indikator für die — unter Umständen vielleicht schon recht ausgebreitete — Existenz von Rattenpest dar.

Die einzige Möglichkeit, um die durch die Verhältnisse notgedrungen gegebene Einschränkung der Maßnahmen auf bestimmte mehr oder minder eng begrenzte Gebietsteile zu kompensieren, besteht in der möglichst ausgedehnten Anwendung der ärztlichen Visite im Ankunftshafen.

Mit Recht verlangt Nocht[2], daß in Seuchenzeiten alle einlaufenden Schiffe einer genauen ärztlichen Visite unterworfen werden sollen; noch besser ist es freilich, wenn das, wie in Hamburg, als allgemeine Regel durchgeführt ist, und wenn vor allem es mit dieser einmaligen Untersuchung nicht gleich endgültig abgetan ist, sondern die im Hafen liegenden Schiffe dauernd unter der Aufsicht des Hafenarztes verbleiben (Gaffky[10], Nocht[41], vgl. auch die „Vorschriften für die Gesundheitspolizei in den Häfen Deutschlands"[42]). Eine sehr wesentliche Erleichterung und zugleich eine wirksame Bürgschaft für die Zuverlässigkeit der ärztlichen Visite im Ankunftshafen würde eine sichere Kontrolle des Gesundheitszustandes während der ganzen Reise bieten. Hier kommen wir auf den Schiffsarzt zu sprechen, ein etwas heikles Thema, das insbesondere von A. Gärtner[13] und Nocht[5d] in

meisterhafter Weise kritisch beleuchtet worden ist. Indem wir bezüglich Einzelheiten auf die Darstellung dieser erfahrenen Autoren verweisen, sei hier nur hervorgehoben, daß wesentlich zwei Verbesserungen anzustreben sind: einmal muß die wissenschaftliche Vorbildung der Schiffsärzte verbessert werden, wozu z. B. in Deutschland das in den letzten Jahren gegründete Institut für Schiffs- und Tropenhygiene sehr wesentlich beitragen dürfte; zweitens muß die autoritative Stellung des Schiffsarztes dem Rheder und Kapitän gegenüber gekräftigt werden; manche Autoren (Kobler) gehen sogar so weit, eine Verstaatlichung des Instituts der Schiffsärzte anzustreben; aber der gleiche Zweck läßt sich auch durch weniger eingreifende Maßregeln erreichen, so z. B. durch die in Deutschland geltenden Bestimmungen, wonach der Schiffsarzt in ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis von der Medizinalbehörde des betreffenden Hafens gerät, der er sich bei Abfahrt und Ankunft des Schiffes vorzustellen und Bericht zu erstatten hat; vgl. insbesondere oben die Bestimmungen über Auswandererschiffe. Sehr beachtenswert ist der Vorschlag Gärtners, daß die Vermittlung der Schiffsarztstellen nicht, wie bisher, auf privatem Wege, sondern durch eine fachkundige ärztliche Kommission erfolgen soll. — Nocht[5d] hält sogar die Möglichkeit für gegeben, bei Anwesenheit eines hygienisch und bakteriologisch spezialistisch vorgebildeten und für diesen Zweck besonders staatlich anerkannten Schiffsarztes von der ärztlichen Visite im Ankunftshafen abzusehen und an ihrer Statt die eidlichen Erklärungen dieses beamteten Arztes anzunehmen. Auch die Bestimmungen der beiden letzten Pariser Konferenzen stellen sich auf diesen Standpunkt und geben den Vertragstaaten anheim, in dieser Beziehung besondere Vereinbarungen zu treffen. Immerhin stehen dem einige Bedenken entgegen; insbesondere bei kürzerer Ueberfahrt und bei großer Anzahl von Passagieren ist es selbst bei der größten Sorgfalt und gründlichsten Vorbildung dem Schiffsarzt einfach nicht möglich, sich ein sicheres Urteil über den Gesundheitszustand sämtlicher an Bord befindlichen Personen zu bilden, — um so mehr als ungebildete Leute (besonders im Orient) die Hilfe des Arztes überhaupt nur sehr ungern in Anspruch nehmen. Auch ist es gar nicht ausgeschlossen, daß verdächtige Erkrankungen erst unmittelbar vor der Ankunft vorkommen. Aus allen diesen Gründen ist die ärztliche Visite bei der Ankunft nicht zu entbehren.

2) Das Quarantänewesen richtet sich einerseits gegen den erkrankten sowie gegen den eventuell im Inkubationsstadium der Krankheit befindlichen Menschen, andererseits gegen die indirekte Infektion durch Waren und persönliche Effekten. Nun aber hat die fortschreitende Erkenntnis der letzten Jahre gezeigt, daß daneben noch ein anderer Faktor in Betracht kommt, dessen Wirksamkeit sich den Quarantänemaßregeln nicht nur in ihrer jetzigen, sondern überhaupt in jeder zurzeit absehbaren Fassung entzieht, die latenten Fälle. Bacillenträger kommen praktisch nur für Cholera in Betracht, da nur bei dieser Seuche häufig eine längere Zeit (durch Tage oder Wochen) andauernde latente Ausscheidung des Erregers stattfindet; bei Lungenpest sind solche Fälle nur sehr selten, und bei Bubonenpest sind leichteste Fälle überhaupt nicht infektiös. Bei Gelbfieber gibt es keine latente Infektion, da das Virus nur während der ersten Tage des Fiebers im menschlichen Organismus vorhanden ist.

Nun hat man ja versucht, auch für die Cholera die praktische Bedeutung der Bacillenträger in Frage zu stellen — teils auf Grund des epidemiologischen Verhaltens, welches zweifellos den erkrankten Menschen als hauptsächlichste Infektionsquelle erkennen läßt, — teils mit Heranziehung bakteriologischer Argumente, die sich insbesondere auf die äußerst geringe Quantität des von den Bacillenträgern ausgeschiedenen Virus beziehen. Vom epidemiologischen Standpunkt ist hiergegen zu bemerken, daß allerdings der absolute Beweis für die Entstehung einer Choleraausbruchs durch Bacillenträger aus äußeren Gründen nur einem günstigen Zufall zu verdanken sein wird; meist wird man zu diesem Nachweis zu spät kommen oder oft genug bleibt die erste Einschleppung überhaupt verborgen. Immerhin bleibt für viele Fälle, insbesondere bei sprunghafter Verbreitung der Seuche über weite Entfernung, die Erklärung einer Ansteckung durch latente Fälle die wahrscheinlichste, unter Umständen sogar die einzige wirklich in Betracht kommende Erklärungsmöglichkeit. Dazu kommt vom bakteriologischen Standpunkt aus, daß unter der Bezeichnung „latente Fälle" oder „Bacillenträger" ganz verschiedene Fälle zusammengefaßt werden, die für die Möglichkeit der Verbreitung der Ansteckung ebenso verschieden zu bewerten sind: während der eigentliche Bacillenträger (oder „Zwischenträger"), bei dem jeder Krankheitsprozeß fehlt und der Choleravibrio ein kümmerliches saprophytisches Dasein führt, wahrscheinlich sogar oft avirulent ist, für die Verschleppung der Infektion weniger in Betracht kommen mag, so liegt eine viel größere Gefahr seitens derjenigen „latenten Fälle" vor, die nur äußerlich latent sind, in Wirklichkeit aber leichteste Erkrankungsfälle (Choleradiarrhöe) oder in Rekonvaleszenz befindliche Fälle darstellen, bei welchen oft große Mengen virulenter Choleravibrionen ausgeschieden werden.

Das wirksamste Mittel zum Schutz vor diesen „Bacillenträgern" wäre ihre rechtzeitige Erkennung mittelst bakteriologischer Diagnose; jedoch würde die allgemeine Durchführung dieser Maßregel im Weltverkehr praktisch geradezu eine Unmöglichkeit bedeuten; ihre Anwendung beschränkt sich daher auf bestimmte besonders verdächtige Kategorien von Personen und verlangt überdies ein zahlreiches bakteriologisch gut geschultes Personal. Solche Bedingungen sind z. B. in Pilger- und Emigrantenlazaretten gegeben; vgl. z. B. die Berichte von F. Gotschlich[32], Zachariadis[33] und Willmore[34] sowie den Bericht von Saccone[35] über die Maßnahmen in Neapel bei der Abreise von Auswanderern. Im allgemeinen Verkehr wird sich die Durchführung der bakteriologischen Untersuchung zwecks Entdeckung von Bacillenträgern nur in beschränktem Umfange ermöglichen lassen, wie das z. B. in Holland gegenüber den aus Rußland (während der dortigen Choleraepidemie) eingetroffenen Schiffsbesatzungen geschehen ist (Swellengrebel[36]); im größten Maßstab ist 1911 diese Maßregel gegenüber allen Passagieren dritter Klasse aus infizierten Häfen in den Vereinigten Staaten (vgl. Ministerial-Verordnung[37]), sowie in Aegypten (vgl. Beschluß des Quarantänerats von Alexandrien[38]) zur Anwendung gelangt; allein in Alexandrien sind in $5^1/_2$ Monaten fast 35000 Personen bakteriologisch untersucht worden (vgl. Bericht von Crendiropoulos[39]). Die Beschlüsse der letzten internationalen Sanitätskonferenz (Paris 1912[10]) sehen die Anwendung der bakteriologischen Untersuchung, zwecks

Entdeckung latenter Fälle, auf verseuchten und verdächtigen, sowie auf reinen Schiffen in überfülltem und unsauberem Zustande vor. — Uebrigens ist zu bedenken, daß auch die bakteriologische Untersuchung — wenigstens wenn sie sich auf einmalige Probenahme beschränken muß — keine vollständige Sicherheit bietet, da die Ausscheidung des Virus bei manchem Bacillenträger intermittierend erfolgt.

Aus dem Vorangegangenen ergibt sich, daß ein für den allgemeinen Verkehr berechnetes Quarantänesystem niemals eine auch nur annähernd vollständige Garantie gegen die Einschleppung von Seuchen bieten kann; die Unmöglichkeit eines allgemein anwendbaren Schutzes gegenüber latenter Infektion und die notgedrungene Beschränkung der Maßnahmen auf das sog. „verseuchte Gebiet" bedingen es, daß der internationale Seuchenschutz immer nur eine relative Sicherheit bieten kann. Es ist daher, auch bei der Abwehr exotischer Seuchen, das Schwergewicht auf die Maßnahmen im Inland zu legen und insbesondere der Quarantäneschutz durch Ueberwachung der Passagiere am Bestimmungsort (Revisionssystem) zu ergänzen (vgl. im folgenden Abschnitt).

Literatur.

1. Deutsches Reichsseuchengesetz 1900. Veröffentl. d. Kaiserl. Ges.-Amts, **1900**, Nr. 28 und 42. Ref. Hyg. Rundschau, **1900**, S. 1010; vgl. auch Kübler, ref. ebenda, **1901**, S. 659, ferner Burckhardt in Guttentags Sammlung Deutscher Reichsgesetze, Nr. 56, Berlin **1900**; desgl. bei M. Kirchner, Die gesetzlichen Grundlagen der Seuchenbekämpfung im Deutsch. Reich. Jena **1907**.
2. Preußisches Seuchengesetz 1905, vgl. bei Kirchner[1], sowie bei Dems., Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 331.
3. Ref. Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ., I, **1909**, Nr. 4.
4. Ref. ebenda, **1909**, Nr. 6.
5. Nocht, a) Quarantänen in Th. Weyls Handb. d. Hyg., Bd. 9, Jena **1900**. b) Eulenburgs Realenzyklopädie der ges. Heilkunde, 3. Aufl., c) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1897**, Nr. 21. d) Vorlesungen f. Schiffsärzte. Leipzig **1906**.
6. Oberndorfer, Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 9.
7. Fränkel, C., Hyg. Rundschau, **1894**, Nr. 18.
8. Proust, La politique sanit. Paris **1896**.
9. Kobler, Wien. klin. Rundschau, 1898, Nr. 15/26.

9a. Conférence sanitaire intern. de Paris 1903. Paris, Imp. Nat., **1904**. Abdruck des Textes der Konvention im Bulletin de l'Office intern. d'hyg. publ., I, Nr. 1, **1909**.

10. Ibid., IV, Nr. 2, **1912**.
11. Bulletin de l'Office intern. d'hyg. publ. Paris **1909** ff.
12. Office intern. d'hyg. publ. — Session extraordinaire de mars 1911 du Comité permanent. Paris, Imp. Nat., **1911**.
13. Ruppel in Th. Weyls Handb. d. Hyg., Bd. 5. Jena **1896**.
14. Bull. de l'Office intern. d'hyg. publ., I, Nr. 10, **1909**.
15. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 3, Anhang, **1887**.
16. Bérard, Le Conseil sanitaire maritime et quarant. d'Egypte. Alexandrien, Penasson, **1897**.
17. Goebel, C., Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 32.
18. Tchistovitch, Ann. inst. Pasteur, **1900**.
19. Arustanow, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 47/48.
20. Weyl, Th., Nachtrag z. Abschn. „Quarantänen" in Th. Weyls Handb. d. Hyg., Bd. 9. Jena, G. Fischer, **1900**.
21. Bitter, Ref. Hyg. Rundschau, **1894**.

22. KARLINSKI, Wien. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 50; Ref. Hyg. Rundschau, **1894**.
23. KAUFMANN, Die Quarantänestation El Tor. Berlin **1892**.
24. LUTSCH, Schiffsquarantänen. Hamburg **1892**.
25. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 16.
26. RUFFER, M. A., Internat. med. Kongreß. Budapest **1907**.
27. CLEMOW, Rev. d'hyg., T. 32, Nr. 3/4, **1910**.
28. Veröff. Kais. Ges.-Amts, **1898**, Nr. 15/16.
29. NOCHT, Ref. Hyg. Rundschau, **1899**.
30. Veröffentl. Kais. Ges.-Amts, **1899**, Nr. 16.
31. Anleitung zur Gesundheitspflege am Bord von Kauffahrteischiffen. Bearb. im Kais. Ges.-Amt. Berlin, Springer, **1899**.
32. GOTSCHLICH, F., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, Nr. 2.
33. ZACHARIADIS, Rapport général sur le campement quarant. de Tor, 1911/12. (Conseil sanit. marit. et quarant. d'Egypte.)
34. WILLMORE, Rapport sur l'existence du choléra parmis les troupes ottomanes transportées à Tor. (Conseil sanit. marit. et quarant. d'Egypte.) Alexandrie **1912**.
35. SACCONE, ref. Bull. de l'Off. intern. d'hyg. publ., III, p. 1035, **1911**.
36. SWELLENGREBEL, Ref. ebenda, 15. April **1911**.
37. Ref. ebenda, Bd. 3, 1349, **1911**.
38. Ref. ebenda, p. 1707.
39. CRENDIROPOULO, Rapport sur l'examen des selles des voyageurs provenant des pays infectés. Alexandrie **1912**. (Conseil sanit. marit. et quarant. d'Egypte.)
40. GAFFKY, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 33, H. 1; Schlußsätze, Nr. 5, **1901**.
41. NOCHT, Der Dienst des Hafenarztes in Hamburg. I. Bericht **1895**, II. Bericht **1903**; Ref. Hyg. Rundschau, **1895**, S. 1144; **1904**, S. 248.
42. Gesetzes-Sammlung, Nr. 40, 7. Sept. **1907**.
43. GÄRTNER, A., Verhütung der Uebertragung und Verbreitung ansteckender Krankheiten in PENTZOLD & STINZINGS Handb. d. Therap. innerer Krankh., Bd. 1.

C. Seuchenprophylaxe und -bekämpfung im Inland.

I. Kontrolle von infektionsverdächtigen Provenienzen (Revisionssystem).

Die aus Seuchenherden zureisenden Personen werden, ohne irgendwelche Beschränkung ihres Aufenthaltsortes, auf ihrer Weiterreise resp. am Ankunftsorte während einer der Inkubationsperiode entsprechenden Zeit von 5 Tagen durch die lokalen Sanitätsbehörden überwacht. Die zur See angelangten Personen werden zunächst bei der Ankunft einer ärztlichen Visite unterzogen und eventuell ihre schmutzige Wäsche desinfiziert. Der Eisenbahnverkehr ist möglichst unbehelligt zu belassen; irgendwelche eingreifenden Maßregeln verbieten sich schon durch die Massenhaftigkeit dieses Verkehrs. Bei starken lokalisierten Epidemien mag man eine Untersuchung der abreisenden Personen (wenigstens der niederen Bevölkerungsklassen, unter denen ja erfahrungsgemäß die Seuchen stets viel häufiger auftreten) versuchen, um solche Personen, die der Erkrankung verdächtig sind, von der Mitreise auszuschließen (vgl. über günstige Erfolge dieser Maßnahmen in Bombay den Bericht der Deutschen Pestkommission). Im übrigen findet auch in Seuchezeiten eine allgemeine und regelmäßige Untersuchung der Reisenden nicht statt; dagegen wird das Bahnpersonal angewiesen, jeden während der Reise vorkommenden verdächtigen Erkrankungsfall sofort zu melden und zu isolieren; außerdem werden eine Anzahl von Stationen mit Aerzten

und Isolierungsvorrichtungen versehen, so daß sie zur Aufnahme verdächtiger Kranker stets bereit sind. Auf diesen „Krankenübergabestationen“ sowie an Grenz- und Zollrevisionsstationen kann auch eine ärztliche Revision sämtlicher Abteile stattfinden. Wagen, in denen ein verdächtig Erkrankter befunden worden ist, werden sofort vom Verkehr ausgeschaltet und desinfiziert. Betreffs aller Einzelheiten vgl. die in Deutschland geltenden „Grundsätze für Maßnahmen im Eisenbahnverkehr zu Cholera- bzw. zu Pestzeiten“[2]. Vgl. die entsprechenden Bestimmungen in der Schweiz[3].

Der häufig unternommene Versuch, in Seuchezeiten die aus infizierten Orten anlangenden Reisenden auf der Ankunftsstation anzuhalten und event. ihre schmutzige Wäsche usw. zu desinfizieren, hat sich als ganz unpraktisch herausgestellt; zu den in der Natur der Sache an sich liegenden Schwierigkeiten tritt auch noch häufig der Umstand hinzu, daß die Reisenden zu allerlei Mitteln ihre Zuflucht nehmen, um ihre wahre Provenienz zu verbergen und sich den lästigen Maßnahmen zu entziehen (z. B. Lösung der Fahrkarten auf eine nicht verseuchte Zwischenstation und Umtausch daselbst usw.).

Das einzig richtige ist die Beobachtung am Ankunftsorte, und in den Wohnungen selbst. In Deutschland besteht seit 1893 die reichsgesetzliche Bestimmung, daß Reisende, die aus verseuchten Orten anlangen, sich am Ankunftsort innerhalb 24 Stunden polizeilich zu melden haben. Aehnliche Bestimmungen bestehen in Frankreich[3a] seit 1909; desgleichen in Aegypten, wo die Reisenden gehalten sind, bei der Ankunft ihre Adresse für die nächsten 5 Tage anzugeben. Aber selbst in Ländern, in denen kein polizeiliches Meldesystem besteht, wie z. B. sonst überall im Orient, ist die Revision der Reisenden am Ankunftsort sehr wohl durchführbar; unter solchen schwierigen Verhältnissen empfiehlt es sich am meisten, durch besondere findige Agenten die Hotels und Herbergen, in denen die Reisenden abzusteigen pflegen, regelmäßig inspizieren zu lassen. Auch in Deutschland ist in Seuchezeiten eine solche ständige Bewachung gewisser Bevölkerungsklassen und ihrer Aufenthaltsorte (Herbergen, Pennen, Asyle, Zigeunerlager usw.) dringend zu empfehlen, um einen etwaigen Ausbruch der Seuche sogleich zu erkennen.

II. Die rechtzeitige Erkennung

besonders der ersten Fälle einer eingeschleppten Seuche bildet die Grundlage für die ganze rationelle Seuchenprophylaxe. Zur sicheren Erreichung dieses Zwecks sind folgende Maßnahmen unbedingt erforderlich:

a) Obligatorische Leichenschau, am besten ausschließlich durch Aerzte, wie dies in der Tat bereits in einigen europäischen Staaten sowie in den meisten deutschen Großstädten eingeführt ist (vgl. Wernich[4] und Th. Weyl[5]). Vgl. über den Stand der obligatorischen Leichenschau in Deutschland bei Schwalbe[5a]. Wo eine allgemeine obligatorisch ärztliche Leichenschau (wegen Mangels an Aerzten, zu dünn gesäter Bevölkerung oder dergleichen) nicht ausführbar ist, müssen wenigstens die Personen, denen die Leichenschau amtlich antvertraut ist (Barbiere, Heilgehilfen, „Coroners“) mit den für Infektionskrankheiten charakteristischen oder verdächtigen Symptomen hinreichend bekannt gemacht sein und unter ständiger Auf-

sicht des beamteten Arztes stehen; der letztere ist in Seuchezeiten zu jedem irgendwie verdächtigen Fall zuzuziehen. Die beamteten Aerzte ihrerseits müssen durch beständige gewissenhafte Kontrolle der Mortalität dafür sorgen, daß ein etwa entstehender Seuchenausausbruch noch rechtzeitig erkannt und im Keime erstickt werden kann; jede abnorme Erhöhung der Mortalität (besonders der Erwachsenen von mittlerem Lebensalter) muß sogleich an Ort und Stelle näher untersucht werden.

Eine zuverlässige Leichenschau ist die sicherste Garantie (GOTSCHLICH[6]) gegen die Ausbreitung einer Seuche selbst in halbzivilisierten Ländern; denn Erkrankungsfälle (die in Heilung ausgehen) können oft verborgen bleiben, sei es daß eine indolente Bevölkerung ärztliche Hilfe überhaupt nicht oder doch nur selten in Anspruch nimmt, sei es, daß man sich auf die genaue Einhaltung der Anzeigepflicht seitens der Aerzte und Haushaltungsvorstände nicht verlassen kann; dagegen können Todesfälle, besonders bei gehäuftem Auftreten, nicht verborgen bleiben und führen demnach, unter Voraussetzung eines geordneten Leichenwesens, sicher und schnell zur Entdeckung des Seuchenausbruchs.

Schwierigkeiten können in manchen Ländern dadurch entstehen, daß eine Besichtigung weiblicher Leichen durch Aerzte oder sonstige männliche Beamte nach den herrschenden Anschauungen (z. B. der mohammedanischen Bevölkerung) nicht zulässig erscheint; dann sind die weiblichen Leichen durch diplomierte Aerztinnen oder doch mindestens durch zuverlässige (unter ärztlicher Kontrolle stehende) Hebammen oder Nurses zu untersuchen.

b) Anzeigepflicht für ansteckende Krankheiten. Zu einer rationellen Bekämpfung der Infektionskrankheiten ist es unerläßlich, daß jeder Erkrankungsfall und auch jeder verdächtige Fall sofort der lokalen Sanitätsbehörde gemeldet wird. Die Meldung erfolgt am einfachsten und sichersten schriftlich, mittelst gedruckter, durch die Post frei zu befördernder Formulare. Die Anzeigepflicht darf sich nicht nur, wie das z. B. in dem alten preußischen Regulativ von 1835 für Ruhr, Scharlach und Masern vorgesehen war, auf gehäuft auftretende oder bösartige Erkrankungen beschränken, sondern jeder einzelne Erkrankungsfall und jeder verdächtige Fall ist anzeigepflichtig. Ferner muß die Anzeige möglichst bald, nach dem preußischen Seuchengesetz von 1905 (M. KIRCHNER[9]) innerhalb 24 Stunden erfolgen, eine verspätete — oder gar erst beim Ausgang des Falles in Tod oder Genesung erfolgende — Anzeige hat nur geringen Wert, da sie zwar die Schlußdesinfektion der infizierten Wohnung, nicht aber alle anderen — teilweise ungleich wichtigeren — Maßnahmen erlaubt (Isolierung, epidemiologische Nachforschungen usw.). — Die Anzeigepflicht muß sich auf alle direkt kontagiösen Krankheiten erstrecken; das preußische Seuchengesetz bezieht sich — außer auf die bereits im Reichsseuchengesetz genannten 6 exotischen Seuchen (Aussatz, Cholera, Pest, Gelbfieber, Pocken, Flecktyphus) — auf folgende Infektionskrankheiten: Diphtherie, epidemische Cerebrospinalmeningitis, Puerperalfieber, Recurrens, Ruhr, Scharlach, Abdominaltyphus, Milzbrand, Rotz, Tollwut (sowie schon auf Bißverletzungen seitens wutverdächtiger Tiere), endlich auf Todesfälle von Lungen- und Kehlkopftuberkulose. Masern, Keuchhusten und Erysipelas sind im preußischen Seuchengesetz nicht inbegriffen, doch wäre für diese Erkrankungen eine obligatorische Anzeige entschieden wünschenswert; dagegen ist der Verzicht auf die Anzeigepflicht bei Influenza und Röteln begreiflich. — Andererseits sind im preußischen Seuchengesetz noch einige nicht kontagiöse Infektionskrankheiten (Fleischvergiftung, Trichinose) anzeigepflichtig. In

erster Linie ist die Meldung vom behandelnden Arzt zu verlangen; ausgenommen von dieser ärztlichen Meldepflicht sind nur die venerischen Erkrankungen in der Privatpraxis, wo, der Natur der Erkrankung und den sonstigen Bedingungen gemäß, die Gefahr einer Weiterverbreitung der Infektion nicht existiert oder doch praktisch ganz zurücktritt; sind diese Bedingungen nicht erfüllt, so wäre auch für die venerischen Erkrankungen unbedingt Anzeige zu fordern, z. B. bei Erkrankung einer Puella publica. Nächst dem behandelnden Arzt sind nach dem preußischen Seuchengesetz zur Anzeige verpflichtet: der Haushaltungsvorstand, die mit der Pflege des Erkrankten beschäftigten Personen, der Inhaber der Wohnung und endlich der Leichenschauer. Im ägyptischen Seuchengesetz[7] ist die Anzeigepflicht für Cholera und Pest sogar für jede Person vorgesehen, zu deren Kenntnis ein Fall der Seuche gelangt. Erfreulicherweise beginnt die Erkenntnis der Notwendigkeit der obligatorischen ärztlichen Anzeige sich allmählich mehr und mehr Bahn zu brechen, auch für Krankheitsfälle, die man früher unbedingt als unter das Berufsgeheimnis fallend angesehen hatte, wie z. B. insbesondere Tuberkulose. Das norwegische Gesetz[33] von 1900 schreibt die Meldepflicht für alle tuberkulösen Erkrankungen vor, die mit infektiösen Ausscheidungen einhergehen; vgl. auch die Bestimmungen in Sachsen[34], Trier[35], New York[36], — sowie die speziellen Bestimmungen in schweizerischen Kurorten[37]. Belehrung des Publikums, in zweckmäßiger leicht faßlicher Form, kann unter Umständen viel zu einer gewissenhafteren Meldung der Krankheitsfälle (sowie im allgemeinen zu einer vernünftigen ruhigen Auffassung der Dinge) beitragen. In England wird die Meldung bezahlt, ein System, dessen Annahme Gärtner[8] mit Recht auch für Deutschland verlangt. In Epidemiezeiten, besonders gegen Anfang und Ende der Epidemie, empfiehlt es sich, die Prämie zu erhöhen. Andererseits sollte Unterlassung der Anzeige empfindlich geahndet werden, unter Umständen selbst mit Freiheitsstrafen.

Eine der größten Schwierigkeiten, die sich der sorgfältigen Erfüllung der Meldepflicht entgegenstellen, bildet das Kurpfuschertum. Das ungebildete Publikum perhorresziert im allgemeinen die Anzeige der Erkrankungsfälle und wird dieselbe häufig dadurch zu umgeben suchen, daß es ärztlichen Beistand entweder gar nicht oder bei dem (seinen Wünschen willfähigen) Kurpfuscher sucht; dies schädigt dann in gleichem Maße sowohl die Interessen der öffentlichen Gesundheitspflege, als auch die Berufstätigkeit und die materielle Stellung der (ihrer Meldepflicht treu nachkommenden) Aerzte. Das einzig durchgreifende Mittel ist das Verbot des Kurpfuschertums; zur Ausübung des ärztlichen Berufes sollten nur staatlich approbierte Aerzte zugelassen werden. Wo (wie in Deutschland nach der Gewerbeordnung) die Ausübung ärztlicher Funktionen freigegeben ist, da sollte wenigstens der Kurpfuscher in genau der gleichen Weise zur Meldung infektiöser Krankheiten angehalten sein wie der Arzt und im Unterlassungsfall ganz besonders harte Bestrafung gewärtigen. Das letztere gilt noch mehr von pflichtvergessenen Aerzten, die (wie es leider zuweilen vorkommt!) sich dazu hergeben, Fälle von ansteckenden Krankheiten (wohl gar gegen Entgelt!) zu verheimlichen.

c) In Seuchezeiten sind außerdem systematische Recherchen in der Umgebung der bereits aufgefundenen Fälle unentbehrlich, teils um der Infektionsquelle und den Infektionswegen auf die Spur zu kommen, denen diese bereits konstatierten Fälle ihre Entstehung verdanken, teils um noch weitere, vielleicht verborgen gebliebene Fälle zu entdecken. Diese systematischen Nachforschungen

und Hausdurchsuchungen sind um so unentbehrlicher und erfahrungsgemäß von um so größerem praktischen Erfolge gekrönt, je weniger man sich auf die offizielle Meldung der Fälle verlassen kann; ganz besonders gilt dies für halb- oder unzivilisierte Länder, in denen die Bevölkerung aus Indolenz oder aus Furcht überhaupt keine ärztliche Hilfe nachsucht. Vgl. z. B. über die guten Erfolge, die man in Indien mit diesen „search parties“ erzielt hat, den Bericht der Deutschen Pestkommission.

Für die Ausführung solcher Nachforschungen lassen sich kaum allgemeingültige Vorschriften geben; genaue Kenntnis der lokalen Verhältnisse, sowie Findigkeit und Takt einerseits, energische Ausführung andererseits sind die notwendigen Erfordernisse zum Gelingen. Der Arzt (wenigstens der beamtete Arzt für sich allein) ist keineswegs immer die geeignetste Persönlichkeit für diese Nachforschungen; schon für deutsche Verhältnisse fordert FLÜGGE[9a] mit Recht, daß Gendarmen zur Mitwirkung zugezogen werden sollen; im Ausland vollends liegt die Sachlage oft viel schwieriger und ist die Mitwirkung findiger Agenten (die mit den Lebensgewohnheiten und persönlichen Verhältnissen der zu überwachenden Bevölkerungsgruppe genau vertraut sein müssen) nicht zu entbehren. Sehr zweckmäßig ist es unter Umständen auch, sich der besonderen tätigen Mitwirkung der am Orte der Epidemie ansässigen Aerzte (die natürlich mit der Bevölkerung am meisten vertraut sind) zu sichern und einige derselben provisorisch in Dienst zu nehmen.

Bei der in den letzten Jahren im Südwesten des Deutschen Reiches mit so großem Erfolg durchgeführten Schutzimpfung des Typhus und der Ruhr hat es sich als zweckmäßig erwiesen, die Diagnose und die epidemiologischen Recherchen derselben amtlichen Stelle (Typhusschutzimpfungsstation) zu überweisen.

d) Bakteriologische Untersuchungsanstalten sind um so unentbehrlicher, als die fortschreitende Erkenntnis der Infektionskrankheiten klar gezeigt hat, wie leicht die rein klinische Diagnose, selbst in den Händen des geübtesten Praktikers, zu Irrtümern führen kann, wenn sie nicht durch die bakteriologische Untersuchung des Falles ergänzt und kontrolliert wird. Indem wir betreffs aller Einzelheiten auf die betreffenden Kapitel im speziellen Teil verweisen, sei hier nur hervorgehoben, daß einerseits das typische klinische Bild einer Infektionskrankheit (Cholera) unter Umständen durch ganz andere, nichtspezifische Ursachen vorgetäuscht werden kann (Arsenvergiftung, Paratyphusinfektion), und daß andererseits die Seuche in Form leichtester Fälle auftreten kann, die klinisch gar nicht der betreffenden Krankheit anzugehören scheinen, aber gerade darum für die Verbreitung der Infektion ganz besonders gefahrbringend sind (Cholera, Pestpneumonie); dazu kommen endlich die latenten Fälle ohne jede klinische Aeußerung („Choleraträger“) und die zuweilen außerordentlich lange Zeit sich erhaltende Infektiosität rekonvaleszenter oder klinisch geheilter Fälle (insbesondere beim Abdominaltyphus). Endlich sei noch der überaus großen Verantwortlichkeit gedacht, die mit der raschen und richtigen Stellung der Diagnose beim ersten Ausbruch einer Seuche an einem Orte verknüpft ist; alles das macht es zur gebieterischen Pflicht, die Diagnose durch die bakteriologische (unter allen Umständen zuverlässige) Untersuchung zu erhärten.

Bakteriologische Untersuchungsanstalten müssen schon in seuchefreier Zeit in genügender Anzahl und mit genügender Ausrüstung vorhanden sein; auch bietet sich denselben dauernd durch die Untersuchung der endemischen Infektionskrankheiten (insbesondere Tuberkulose und Diphtherie), sowie durch

Ueberwachung der Wasserversorgung und sonstiger hygienischer Einrichtungen ein reiches Feld praktischer Tätigkeit. Da, wo hygienische Universitätsinstitute existieren, ergibt sich am einfachsten der Anschluß der Untersuchungsanstalt an dieselben (vgl. M. Neisser & Heymann[10] und C. Fränkel[11]); sonst sind für jede Provinz (Mewius[12] fordert sogar für jeden Regierungsbezirk), jedenfalls für besonders exponierte Bezirke (Industriebezirke, Hafenstädte, große Garnisonen usw.) eigene Institute zu errichten. Auch kann es bisweilen zweckmäßig sein, am Ort einer starklokalisierten Epidemie selbst ein „fliegendes Laboratorium" einzurichten. Im Inland wird es meistens ausführbar sein, jeden Fall sowie die mit ihm in unmittelbarem Kontakt gewesenen scheinbar gesunden Personen (wenigstens bei Cholera) bakteriologisch zu untersuchen; im Ausland wird man sich — wenigstens inmitten einer großen Epidemie — oft nur auf die zweifelhaften Fälle beschränken müssen. In außereuropäischen Ländern stößt die zur Ausführung der bakteriologischen Untersuchung unternommene Autopsie oft auf große Schwierigkeiten, infolge der Anschauungen der betr. Bevölkerung; unter solchen schwierigen Verhältnissen ist dann der Eingriff an der Leiche auf das Allernotwendigste zu beschränken; glücklicherweise kommt man ja auch bei Cholera und Pest (um die es sich ja bei großen Seuchen fast ausschließlich handelt) fast immer ohne vollständige Autopsie aus; bei Pest genügt die Punktion des Bubos oder Probeentnahme von Herzblut oder Milzsaft, bei Cholera Entnahme einer Dünndarmschlinge, wozu ein ganz kleiner Einschnitt ausreicht.

Unter keinen Umständen darf aber die Ausführung der notwendigsten prophylaktischen Maßregeln bis zur definitiven Erledigung der bakteriologischen Untersuchung verschoben werden (die bei Cholera 24—48 Stunden, bei Pest sogar mehrere Tage in Anspruch nehmen kann); bis zur völligen Klarstellung des Falles ist derselbe (sowie seine unmittelbare Umgebung) ganz wie ein positiver Fall zu behandeln (Isolierung, Desinfektion); weitergehende allgemeine Maßnahmen sind natürlich erst nach Erledigung der bakteriologischen Untersuchung zu veranlassen. Vorbedingung für das Gelingen der bakteriologischen Untersuchung ist natürlich die sachgemäße Entnahme und Versendung des Materials; zweckmäßig findet hierüber eine Belehrung der Aerzte, sei es durch Broschüren oder Rundschreiben (vgl. z. B. „Anweisung zur Bekämpfung der Pest"[2]), sei es durch gedruckte Gebrauchsanweisungen, die den Entnahmeapparaten beigegeben sind (M. Neisser[10]), statt.

III. Isolierung des Kranken und Maßnahmen zur Verhütung der Ausstreuung infektiösen Materiales.

Im Prinzip ist die Isolierung des Patienten für alle diejenigen Infektionskrankheiten geboten, die sich durch direkte Ansteckung von Mensch zu Mensch verbreiten; Krankheiten, bei denen eine direkte Uebertragung nicht stattfindet, bedürfen auch keiner Isolierung (wie z. B. Tetanus, Cholera infantum). In praxi wird man noch weitere Unterschiede machen, je nachdem der einzelne Fall eine mehr oder minder große Gefahr für die Verbreitung der Infektion darstellt und je nach dem praktischen Erfolge, der von der Isolierung des Einzelfalles im Vergleich zur Wirksamkeit der übrigen Infektionschancen zu erwarten steht.

So wird es z. B. niemandem einfallen, bei Influenza strenge Isolierung des einzelnen Falles zu verlangen, weil deren Erfolg, gegenüber den massenhaften anderen Infektionschancen, gleich Null wäre; eine ähnliche Ueberlegung läßt auch bisweilen bei Masern (wenigstens bei gutartigen Epidemien) Isoliermaßregeln als überflüssig erscheinen. Auch kann die gleiche Krankheit unter verschiedenen äußeren Umständen sehr verschiedene Maßnahmen rechtfertigen; so

bedarf z. B. bei venerischen Erkrankungen der gewöhnliche Patient keiner Isolierung, während eine infizierte Prostituierte streng zu isolieren ist. In neuester Zeit bricht sich erfreulicherweise die Erkenntnis der Notwendigkeit einer wirksamen Isolierung auch für solche Krankheiten Bahn, bei denen man noch bis vor kurzem an die Durchführung solcher Maßnahmen nicht hatte denken können; so dringt man z. B. neuerdings mit Recht wieder auf die Isolierung von Abdominaltyphus-Patienten, während dieselben früher meist in die allgemeinen Krankensäle mitten unter andere Kranke verlegt worden waren; vor allem zeigt sich auch die (durchaus rationelle) Tendenz einer Isolierung der für die Weiterverbreitung besonders gefährlichen fortgeschrittenen Fälle bei Tuberkulose (in Heimstätten).

Besonders strenge Maßregeln sind natürlich für die exotischen Krankheiten angebracht, da hier, wie schon mehrfach betont, das Bestreben der Gesundheitsbehörden nicht nur auf Bekämpfung, sondern auf rasche völlige Ausrottung der Seuche abzielen muß. Das deutsche Reichsseuchengesetz sieht für diese exotischen Krankheiten (Aussatz, Cholera, Gelbfieber, Pest, Flecktyphus und Pocken) die Anordnung der Isolierung nicht nur für *kranke*, sondern auch für *krankheitsverdächtige* und sogar für *ansteckungsverdächtige* Personen vor. Das preußische Seuchengesetz bestimmt die Isolierung kranker Personen bei Cerebrospinalmeningitis, Scharlach, Diphtherie, Ruhr und Tollwut, sowie bei Rotz, Recurrens und Abdominaltyphus: bei letzteren 3 Krankheiten kann die Absonderung auch schon für *krankheitsverdächtige* Personen angeordnet werden.

Wo soll die obligatorische Isolierung des Erkrankten erfolgen, in seiner *Wohnung* oder in *Isolierspitälern*? Die Beantwortung dieser Frage hängt ganz von den Verhältnissen ab; sind die Bedingungen für eine zuverlässige Isolierung in der Wohnung des Erkrankten selbst erfüllt (sowohl in bezug auf die Räumlichkeiten als auch auf den guten Willen und die Zuverlässigkeit der Angehörigen), so ist gegen die Isolierung im Hause nichts einzuwenden; findet der beamtete Arzt die erforderlichen Garantien nicht gegeben, so ist der Transport nach dem Isolierungsspital, eventuell selbst zwangsweise, durchzuführen, vorausgesetzt natürlich, daß dieser Transport bei dem Zustand des Kranken nicht eine direkte Gefahr für diesen letzteren involviert!

Dies ist auch der Standpunkt des Deutschen Reichsseuchengesetzes. Wie weit die von seiten des beamteten Arztes für die Zulässigkeit der Isolierung in der eigenen Wohnung zu fordernden Garantien zu gehen haben, richtet sich wiederum nach der Natur der Krankheit und nach den äußeren Verhältnissen; in einem Falle von Lungenpest wird man z. B. viel strengere Maßnahmen fordern als in einem Fall einfacher Drüsenpest. Für England sieht die „Public Health Act" von 1875 die zwangsweise Ueberführung ins Krankenhaus für folgende Fälle vor: Obdachlosigkeit, Wohnen in einem Raum, der von mehr als einer Familie bewohnt ist, in Asylen, an Bord usw. Im allgemeinen sollte bei gefährlichen Infektionskrankheiten das Verbleiben des Patienten in der eigenen Wohnung nur dann gestattet werden, wenn ein besonderes als Isolierraum einzurichtendes Zimmer für den Kranken verfügbar ist, welches einen eigenen Eingang nach dem Korridor haben und ohne direkte Verbindung mit den anderen Zimmern der Wohnung sein muß, — und wenn man des guten Willens und ausreichenden Verständnisses seitens der Angehörigen versichert sein kann. Auch dann ist es bei Cholera und Pest immer noch erforderlich, daß die Wohnung (bzw. das Haus) mit sämtlich darin befindlichen Personen polizeilich bewacht und vom Verkehr abgeschlossen ist, und daß die Ausführung der Maßregeln täglich seitens des beamteten Arztes kontrolliert wird. Viel besser (in den meisten Fällen auch im eigensten Interesse des Patienten) ist die Ueberführung in ein wohl eingerichtetes und geleitetes Isolierspital. Außer der Bezug-

nahme auf Humanität und freie Selbstbestimmung des Kranken (Argumente, die selbstverständlich dem allgemeinen Wohle gegenüber zurücktreten müssen) wird gegen die obligatorische Ueberführung ins Isolierspital meist noch die Befürchtung geäußert, daß eine so rigorose Maßregel, die erfahrungsgemäß vom großen Publikum (und noch mehr in halb- oder unzivilisierten Ländern) perhorresziert wird, notwendig zur Verheimlichung von Fällen führen müsse. Diese Befürchtung besteht unzweifelhaft häufig zu Recht; die Frage ist dann nur, von zwei Uebeln das kleinere zu wählen, wobei man sich gegenwärtig halten muß, daß jeder nicht im Hospital isolierte Fall stets eine mehr oder minder große dauernde Infektionsgefahr repräsentiert, und andererseits daß der Verheimlichung von Fällen auch in anderer wirksamer Weise gesteuert werden kann; zumal gegenüber einer mißtrauischen unwissenden Bevölkerung nützt oft alles Entgegenkommen der Sanitätsbehörden in diesem Punkte gar nichts. Genaue Kenntnis der lokalen Verhältnisse, sowie Takt und Energie sind hierbei unerläßlich, um das im gegebenen Falle richtige Vorgehen finden zu lassen.

Wie lange soll die Isolation dauern? Für den Fall des tödlichen Ausgangs der Erkrankung ergibt sich die Antwort auf diese Frage von selbst; über Maßnahmen gegenüber der Leiche vgl. weiter unten. Bei Ausgang in Genesung muß es als Prinzip gelten, den Kranken so lange isoliert zu halten, als derselbe noch infektiös ist; bekanntlich ist die klininsche Tatsache der erfolgten vollständigen Genesung keineswegs ein Beweis für die Nichtinfektiosität des Falles; haben doch zahlreiche neuere Erfahrungen gezeigt, daß bei Pestpneumonie, Diphtherie, Cholera, Abdominaltyphus die spezifischen Erreger noch viele Wochen hindurch während der Rekonvaleszenz in gewissen Ausscheidungen (Sputum, Faeces, Harn) in vollvirulentem Zustand und in großen Mengen vorhanden sein können. Für exotische Seuchen ist auch in der Praxis unbedingt nach diesem Prinzip zu handeln; kein von Pestpneumonie oder Cholera Genesener sollte aus der Isolierung entlassen werden, bevor nicht durch die bakteriologische Untersuchung der betreffenden Exkrete mindestens zweimal (um jede Fehlerquelle auszuschließen) die Abwesenheit der spezifischen Erreger festgestellt ist.

Für einheimische Infektionskrankheiten wird sich dieses Prinzip in der Praxis vielleicht vorläufig noch nicht allgemein durchführen lassen; immerhin wird man versuchen, sich diesem Ideal so viel als möglich anzunähern (da wo es die Verhältnisse erlauben!) und jedenfalls wird man sich immer der Verantwortung bewußt bleiben, die eine vorzeitige Aufhebung der Isolierung mit sich bringen kann. Unter allen Umständen müssen solche Rekonvaleszenten, bzw. ihre Umgebung auf die Möglichkeit des Fortbestehens der Ansteckung aufmerksam gemacht werden und sinngemäße Vorschriften zur Desinfektion ihrer Exkrete und Hände (Gaehtgens [39]) erhalten.

Insbesondere sind solche Bacillenträger von der Beschäftigung mit dem Nahrungsmittelgewerbe (Verkäufer, Köche, Hotelbedienstete) nach Möglichkeit auszuschließen. — Unter gewissen Verhältnissen, die eine genaue Kontrolle erlauben, kann man der Gefahr der latenten Fälle noch viel wirksamer begegnen; so z. B. in Irrenanstalten, wo erfahrungsgemäß häufig durch solche latente Infektionsträger Epidemien von Typhus und Ruhr sich jahrelang erhalten, und wo systematische Ermittelungen der latenten Fälle durch bakteriologische Untersuchung und dauernde Absonderung derselben durchzuführen sind (Cl. Neisser [38]). Ferner im Heere, wo z. B. in Deutschland bei Genickstarre die Kokkenträger in der Umgebung des Kranken sofort ermittelt und streng isoliert werden, eine Maßnahme, die um so leichter durchführbar ist, je früher man sogleich gegen die ersten Erkrankungsfälle vorgegangen war und damit der Gefahr der Verbreitung der latenten Infektion vorgebeugt hatte (Flatten [41]). Vgl. ferner über die Maßnahmen in der englischen Armee in Indien, wo die Typhusrekonvaleszenten in besonderen Anstalten isoliert werden, die amtlichen Berichte von Ledingham [40] u. a.

Auf Bau und Einrichtung von Isolierspitälern kann hier selbstverständlich nicht eingegangen werden; vgl. darüber die Werke von RUPPEL[13] und LIEBE, JACOBSOHN & MEYER[14].

Oft kommt man in die Lage, ein Isolierspital improvisieren zu müssen; entweder kann man dann irgendein schon vorhandenes und nach seiner Beschaffenheit einigermaßen geeignetes Gebäude benutzen, oder man bedient sich transportabler Baracken oder Zelte.

Ueber Baracken vergl. in den beiden genannten Werken (sowie auch bei GOTSCHLICH[6] über einen von SCHIESS in Alexandrien erfundenen Typus kleiner billiger transportabler Holzbaracken, der sich im heißen Klima besonders bewährt hat); im heißen Klima kann man auch Baracken sehr leicht durch Verwendung von Stroh- oder Bastmatten, die über Holzrahmen gespannt werden, improvisieren. Unter allen Umständen muß die ganze Anlage übersichtlich und leicht desinfizierbar sein; stets müssen mindestens folgende voneinander getrennte Räumlichkeiten zur Verfügung stehen: getrennte Abteilungen für die verschiedenen Geschlechter, — eine besondere Beobachtungsstation für verdächtige Fälle, in der die Kranken bis zur definitiven Diagnose verbleiben, — Räumlichkeiten für Wärter, Küche, Magazin usw. — Leichenhalle.

Der Transport ansteckender Kranker (G. MEYER[15]) soll in eigens dafür bestimmten Krankentransportwagen erfolgen, die nach jedesmaligem Gebrauch sorgfältig zu desinfizieren sind. Wo dennoch, aus äußeren Gründen, die Ueberführung des Kranken mittels Privatfuhrwerks oder mittels der Eisenbahn erfolgen muß, ist dazu stets vorher die Genehmigung der Sanitätsbehörde erforderlich, welch letztere die während und nach dem Transport erforderlichen Sperr- und Desinfektionsmaßregeln anordnen wird. Mißbräuchliche Benutzung öffentlicher oder privater Transportmittel für die Ueberführung Infektionskranker ist schwer zu bestrafen. Betreffs der Hygiene des Krankenzimmers, der Behandlung infektiöser Se- und Exkrete, sowie der individuellen Prophylaxe für den Arzt und die Umgebung des Kranken vgl. im speziellen Teil bei den einzelnen Infektionskrankheiten, sowie bei RUMPEL[16] und JÄGER[17a].

Im allgemeinen ist nur zu sagen, daß alle unnützen Gegenstände und Personen aus dem Krankenzimmer zu entfernen sind, daß darin die größte Sauberkeit beobachtet und alle Vorschriften des Arztes peinlich genau befolgt werden, sowie insbesondere jede Staubentwickelung sorgfältig vermieden wird; im Krankenzimmer muß sich ein mit desinfizierender Lösung gefülltes Becken befinden, in dem sich Angehörige und Pfleger nach jeder Berührung des Kranken, und insbesondere vor jedem Verlassen des Krankenzimmers und vor jeder Mahlzeit (die selbstverständlich nie in demselben eingenommen werden darf!) die Hände zu desinfizieren haben; ein zweites größeres Gefäß mit desinfizierender Flüssigkeit muß für die Aufnahme der schmutzigen Wäsche usw. bereitstehen. Ueber Ausbildung und Belehrung von Krankenpflegern vgl. LIEBE, JACOBSOHN & MEYER[14], sowie JAEGER[17b]. Für das mit der Pflege infektiöser Erkrankten beschäftigte Personal sieht das preußische Seuchengesetz Verkehrsbeschränkungen, zwecks Verhütung der Ausstreuung der Infektion, vor.

Im Anschluß an die Isolierung des Erkrankten seien hier noch die Maßnahmen gegen Weiterverbreitung der Infektion von seiten der Leichen Infektionskranker besprochen. Im Publikum wird diese Gefahr in der Regel sehr überschätzt; demgegenüber ist hervorzuheben, daß die Leiche weit weniger Anlaß zur Ansteckung gibt als der Kranke, welcher durch seine infektiösen Ausscheidungen stets neuen Ansteckungsstoff produziert.

Immerhin kann die Leichenwaschung (die besonders im Orient eine bedeutungsvolle religiöse Zeremonie darstellt) zu einer Kontaktinfektion Veranlassung geben und ist daher mit desinfizierender Flüssigkeit (was ganz unauffällig geschehen kann!) und unter ärztlicher Aufsicht auszuführen; auch ist die gewaschene Leiche in ein mit desinfizierender Flüssigkeit getränktes Laken gut einzuhüllen.

Von der ordnungsmäßig eingesargten und gar von der beerdigten Leiche ist aber in praxi überhaupt keine Infektion mehr zu fürchten; (vgl. über das rasche Zugrundegehen der spezifischen Erreger in der beerdigten Leiche Bd. I, S. 285f.). Fälle von langer Lebensdauer von Infektionserregern in Leichen sind nur bei andauernder strengster Kälte beobachtet. Unter solchen ganz außergewöhnlichen Bedingungen in der sibirischen Pestepidemie fand Schurupow[43] Pestbacillen in Leichen in dauernd hart gefrorenem Boden noch nach Jahresfrist lebensfähig; unter solchen Ausnahmeverhältnissen käme dann eventuell die Feuerbestattung in Betracht. Im allgemeinen aber haben Maßnahmen, die sich gegen die eingesargte Leiche richten (wie z. B. Beschränkung des Leichengefolges und der religiösen Zeremonien auf dem Friedhofe usw.), gar keinen Sinn und werden zudem von der Bevölkerung schwer empfunden. Sehr berechtigt ist dagegen das Verbot von Menschenansammlungen im Trauerhause, sowie ganz besonders das Verbot von Leichenschmäusen; letztere Unsitte hat nachweislich schon oft zur Ausbreitung der Cholera geführt (vgl. Amsterdamsky[18]).

IV. Die Observation der Angehörigen

und sonstiger der Infektion nachweislich ausgesetzt gewesenen Personen stellt eine Ergänzung der soeben geschilderten Isolierungsmaßregeln dar. Selbst bei promptester Ausführung dieser letzteren Maßnahmen, und selbst wenn (was leider durchaus nicht immer der Fall ist!) die Erkrankung so frühzeitig gemeldet worden war, als überhaupt die Diagnose gestellt werden konnte, so darf man sich doch nicht verhehlen, daß von Beginn der Erkrankung an bis zum Einsetzen unserer Maßnahmen Gelegenheit genug vorhanden war zur Uebertragung des Virus auf die nächste Umgebung (Angehörige, Pfleger usw.).

Es ist daher durchaus rationell, diese möglicherweise bereits infizierten („ansteckungsverdächtigen", im Sinne des Deutschen Reichsseuchengesetzes) Personen während der maximalen Dauer der Inkubationszeit unter ärztlicher Beobachtung zu halten. Bei einheimischen Infektionskrankheiten genügt ärztliche Revision ohne Aufenthaltsbeschränkung (eventuell mit gleichzeitiger prophylaktischer Anwendung der Schutzimpfung z. B. bei Diphtherie); für Cholera und ausnahmslos für Lungenpest hingegen ist Internierung der Observanden anzuordnen, sei es in der eigenen (vorher selbstverständlich desinfizierten!) Wohnung, sei es (was bedeutend vorzuziehen!) in eigenen Anstalten („Segregation-Camps"); vgl. über die Anwendung dieser letzteren im großen in Indien die Berichte der deutschen, englischen und ägyptischen Pestkommissionen. Die Anwendung der bakteriologischen Untersuchung erlaubt bei Cholera die Zeit der Internierung erheblich abzukürzen; ist die (der Sicherheit halber zweimal ausgeführte) bakteriologische Untersuchung (Peptonwasserkultur nach 8 und nach 24 Stunden) der Faeces negativ ausgefallen, so kann die betreffende Person unbesorgt als völlig unverdächtig aus der Observation entlassen werden; meist wird dies schon nach 2 Tagen möglich sein. — Eine dauernde Observation der gesunden Angehörigen ist zweckmäßig bei Lepra anzuordnen.

V. Meidung der Infektionsgelegenheit.

In einer Reihe von Fällen ist es nicht möglich, durch alleinige Anwendung der Isolierung des Erkrankten eine wirksame Prophylaxe und Bekämpfung der betreffenden Infektionskrankheiten zu erreichen: sei es, daß man mit der Tatsache rechnen muß, daß viele (insbesondere die leichten und latenten Fälle) gänzlich den Maßnahmen entgehen, sei es, daß bei der betreffenden Krankheit und unter den gegebenen örtlichen und sozialen Bedingungen eine wirksame und dauernde völlige Isolierung des Kranken überhaupt nicht möglich ist (Tuberkulose, Trachom, venerische Erkrankungen usw.). In solchen Fällen tritt dann die Meidung der Infektionsgelegenheit in ihr Recht; zu diesem Zweck können wirksame Maßnahmen teils von seiten und für den Erkrankten selbst, teils von seiten und für das Publikum (mit spezieller Berücksichtigung besonders exponierter Personen) ins Werk gesetzt werden.

1. Von seiten des Erkrankten kommt zweierlei in Betracht. Wenn auch eine vollständige Isolierung unmöglich bzw. aus Gründen der Humanität untunlich ist (z. B. Behandlung von Leprafällen in der Familie bei nur vereinzeltem Auftreten!), so kann doch der Kranke von gewissen Verhältnissen und aus gewissen Milieus ferngehalten werden, die ihrer Natur nach eine besonders große Gefahr der Weiterverbreitung der Infektion involvieren. Hierher gehört die Frage des Heiratsverbotes bzw. der Notwendigkeit eines Ehekonsenses für Lepröse, Tuberkulöse, und venerisch Erkrankte; weiterhin die Fernhaltung Tuberkulöser aus der Armee, aus gewissen Berufsarten (Ammen), der Ausschluß von Typhusdauerausscheidern vom Nahrungsmittelgewerbe usw.

Noch wichtiger seitens des Kranken ist die Erlernung des hygienisch richtigen Verhaltens im Verkehr mit seiner Umgebung, wobei in erster Linie Reinlichkeit und außerdem die Befolgung gewisser meist recht einfacher Vorschriften (z. B. beim Husten, für Eß- und Trinkgeschirre usw.) zu nennen sind.

2. Von seiten des Publikums kommt gleichfalls an allererster Stelle die Reinlichkeit in Betracht (und zwar sowohl am eigenen Körper, als auch in Haus und Hof). Insbesondere für die Pest haben die übereinstimmenden Erfahrungen aller Beobachter der letzten Jahre ergeben, daß die Seuche fast ganz ausschließlich unter den niedrigen Bevölkerungsschichten wütet, während Personen, die auch nur die elementarsten hygienischen Vorschriften beobachten, selbst inmitten eines ganz durchseuchten Stadtteils fast absolut sicher sind. Leider steht es mit der Reinlichkeit selbst in zivilisierten Ländern und unter den sogenannten „besseren Ständen" oft nicht wie es sollte (Fingernägel!, vgl. auch Bornträgers[19] interessante Studie über „die Hand in ihrer Bedeutung als Infektionsträger"); ja in manchen Gegenden Europas gehören Vollbäder selbst bei den Angehörigen der „besseren Stände" noch zu den Seltenheiten und gibt es Erwachsene, die nur 1—2mal in ihrem Leben ein Reinigungsbad genommen haben! Es wäre schon viel erreicht, wenn die folgenden elementaren Reinlichkeitsvorschriften allgemein beobachtet würden: täglich mehrmaliges Waschen der Hände mit Wasser und Seife, insbesondere nach jeder Benutzung des Abtritts und vor jeder Mahlzeit; sorgfältige Reinhaltung der Nägel; tägliche Reinigung des Gesichtes und Halses, der Mundhöhle und der Zähne; tägliche Abwaschung der äußeren Geschlechtsteile und des Afters; regelmäßige Reinhaltung der Füße; von Zeit zu Zeit ein Voll- oder Brausebad, wozu ja heutzutage die Volks- und Schulbäder (Lassar[20]) günstige Gelegenheit geben. Besonders für Säuglinge und Kinder sind häufige Reinigungsbäder unbedingt erforderlich.

Ueber Reinlichkeit in der Wohnung, sowie über individuelle Prophylaxe bezüglich Nahrung und Trinkwasser vgl. das letzte Kapitel dieses Abschnitts (S. 421 u. 433ff.). — Neben diesen allgemeinen hygienischen Vorschriften für das tägliche Leben, deren gewissenhafte Einhaltung die beste Bürgschaft gegen Infektion gewährt, kommen dann noch gegenüber einer im konkreten Fall vorhandenen Ansteckungsgefahr die folgenden Maßnahmen in Betracht.

Die Vermeidung der direkten Ansteckung ist eigentlich so selbstverständlich, daß sie kaum der Erwähnung bedürfte; immerhin sei auf die folgenden Uebelstände und Unsitten besonders hingewiesen. Da sind zunächst die sogenannten Krankenbesuche, die oft nur aus Neugier gemacht werden und dem Kranken selbst meist mehr schaden als nutzen; ohne dringende Veranlassung sollte niemand das Zimmer, in dem ein ansteckender Kranker verpflegt wird, betreten; muß es dennoch geschehen, so soll man sich jedenfalls aller unnötigen Berührungen enthalten (z. B. sich nicht etwa auf das Bett setzen, den Kranken umarmen und küssen usw.). Ueber spezielle Prophylaxe seitens des Arztes und Pflegepersonals vgl. weiter unten! — Eine gefährliche Unsitte ist auch das Küssen von Kindern auf den Mund, wodurch insbesondere leicht eine Uebertragung etwaiger im Munde des Erwachsenen latent schmarotzender Diphtheriebacillen auf die empfänglichen Schleimhäute des Kindes stattfinden kann! Desgleichen sei hier der in manchen Gegenden üblichen Unsitte gedacht, daß säugende Frauen fremde Säuglinge (bei Besuchen usw.) an der eigenen Brust tränken! Solchen oft recht fest eingewurzelten Mißbräuchen gegenüber hilft nur ganz allmählich Belehrung und Verbreitung besserer hygienischer Einsicht im großen Publikum.

Wenn so auf der einen Seite bei der Vermeidung von Ansteckung im gewöhnlichen Leben häufig selbst die einfachsten Vorsichtsmaßregeln außer acht gelassen werden, so ist andererseits in Seuchezeiten oft eine arge Uebertreibung der Ansteckungsfurcht zu konstatieren, die bisweilen zu ganz unsinniger Panik und massenhafter Auswanderung aus der verseuchten Ortschaft führt, ohne daß die Leute bedenken, daß sie sich dabei oft in Verhältnisse begeben, die hygienisch viel bedenklicher sind als eine vernünftige Lebenshaltung am infizierten Orte selbst (Zusammengepferchtsein auf den aus einem verseuchten Hafen abgehenden Schiffen; Mangel an geeigneter Unterkunft auf der Reise usw.) und daß gerade durch einen solchen Massenauszug unter ungünstigen hygienischen Bedingungen die Ausstreuung des Kontagiums gefördert werden kann! Das Verlassen einer infizierten Stadt ist für Leute, die gewillt und imstande sind, die (relativ einfachen) Schutzmaßregeln genau zu beobachten, selbst in halbzivilisierten Ländern nicht notwendig. Unter ganz primitiven Verhältnissen hingegen mag hier und da selbst die behördlich angeordnete zwangsweise Räumung einer ganzen Ortschaft das einzige Radikalmittel zur Ausrottung der Seuche sein; selbst wilde Völkerschaften (am Himalaya, in Uganda) kennen sehr genau den Wert dieser Maßregel gegenüber der Pest und verlassen schleunigst ihre Dörfer, sobald sich auffallende Sterblichkeit unter den Ratten zeigt (KOCH). In ähnlicher Weise kann z. B. auch im Kriege oder bei Expeditionen die Aufgabe des Lagerplatzes erforderlich sein, um eine allgemeine Malariainfektion zu verhüten!

Neben der Meidung der direkten Ansteckungsquelle kommt dann noch eine Reihe von anderen Maßregeln in Betracht, die sich auf Meidung von speziellen Verhältnissen und Oertlichkeiten beziehen, die erfahrungsgemäß der Vervielfältigung der Infektionschancen Vorschub leisten (Meidung der Ansteckung am dritten Ort!). Hierher gehört das Verbot oder die möglichste Beschränkung von Pilger- und Wallfahrten, Märkten, Messen, Volksfesten, Manövern, Rekrutenaushebung und dergl. in Epidemiezeiten. Ganz besondere Erwähnung verdient die Maßregel der Fernhaltung (an ansteckenden Krankheiten) erkrankter Schulkinder und ihrer Geschwister von der Schule, sowie eventuell Schließung der Schule in stark verseuchten Oertlichkeiten; vgl. den preußischen Ministerialerlaß[42] von 1907 zur Verhütung der Verbreitung übertragbarer Krankheiten durch die Schulen.

Erkrankte Kinder sind bis zur vollständigen Genesung, d. h. bis zu dem Moment, an dem sie nicht mehr infektiös sind (Ende der Abschuppungsperiode bei Scharlach, negativer Ausfall der bakteriologischen Untersuchung bei Diphtherie) vom Schulbesuch auszuschließen; desgleichen die Geschwister bis nach Ablauf einer der maximalen Dauer der Inkubationsperiode entsprechenden Zeit nach Erledigung des Falles (sei es durch Tod, oder durch Ueberführung ins

Spital, oder durch Genesung). Die beste Garantie für die gewissenhafte und rationelle Ausführung dieser Maßnahmen liegt in der kontrollierenden Tätigkeit des Schularztes, — eine hygienische Institution, deren Notwendigkeit (zuerst von H. Cohn betont) immer mehr anerkannt wird. Der Schulschluß am verseuchten Orte selbst ist dann von großem Nutzen, wenn man mit dem häufigen Vorhandensein latenter oder leichtester Fälle zu rechnen hat (Masern, Scharlach, Diphtherie, Keuchhusten); diese Maßregel erfüllt jedoch ihren Zweck nur dann (Zadek [27]), wenn die Kinder auch außerhalb der Schule vor der Infektion behütet werden und nicht etwa sich überall ohne Aufsicht herumtreiben! — Vor der Wiederzulassung zum Schulbesuch ist das geheilte Kind (durch Reinigungsbad), sowie seine Kleidung zu desinfizieren (Vollmer [28]); bei Diphtherie ist durch bakteriologische Untersuchung der Nachweis beizubringen, daß keine latente Ausscheidung des Virus stattfindet.

3. Strengere Maßregeln zur Vermeidung der Ansteckung rechtfertigen sich für besonders gefährdete Personen, sei es daß dieselben eine höhere Empfänglichkeit für die betreffende Erkrankung besitzen, oder daß sie, der Natur der Sache nach, besonders häufigen Gelegenheiten zur Infektion ausgesetzt sind. Im ersten Falle kommen strengste Isoliermaßregeln in Betracht; so entfernt man z. B. besonders exponierte Kinder aus tuberkulösen Familien und läßt sie auswärts erziehen, um sie vor der daheim beständig drohenden Infektion zu behüten; so mögen z. B. in Influenzazeiten alte oder geschwächte Individuen (für die die Influenza ganz besonders gefahrbringend ist) versuchen, sich möglichst vollständig vom Verkehr mit der Außenwelt abzuschließen; hat doch die Erfahrung gezeigt, daß ein solcher vollständiger Abschluß (z. B. in geschlossenen Anstalten) mit großer Sicherheit gegen die Influenzainfektion schützt. — Von Personen, die besonders häufigen Gelegenheiten zur Ansteckung ausgesetzt sind, seien vor allem Aerzte und Krankenpfleger genannt; bei diesen handelt es sich wiederum nicht allein um den Schutz ihrer eigenen Person, sondern auch um die Verhütung einer Weiterverbreitung der Infektion durch dieselben (in der Rolle von Mittelspersonen) auf andere Personen ihrer Klientel; letztere Rücksicht kann unter gewissen Umständen sogar prädominieren (Verhütung der Verschleppung des Kindbettfiebers durch Hebammen!). In erster Linie haben sich Arzt und Pfleger aller unnötigen Berührungen des Kranken zu enthalten; es ist unglaublich, wie viel in dieser Beziehung, auch gerade bei der ärztlichen Untersuchung, gefehlt wird! Es ist z. B. ganz unnötig, an einem typischen Hauterysipel lange herumzutasten; auch die Auskultation mit dem bloßen Ohr ist recht gefährlich (Lungenpest!) und daher durch Anwendung des Stethoskops zu ersetzen; direktes Anhusten seitens des Patienten ist strengstens zu vermeiden. Andere einfache Vorsichtsmaßregeln für den Arzt bestehen im Ablegen der Oberkleider im Vorzimmer, Aufstreifen der Aermel und Beinkleider und gründlicher Desinfektion der Hände und der Stiefelsohlen (event. auch Abbürsten der vordersten Teile der Aermel und der untersten Teile der Beinkleider) mittelst Sublimatlösung nach vollzogener Untersuchung des Kranken bzw. vor Verlassen des Krankenzimmers. Die Sublimatlösung trägt der Arzt am besten fertig bereitet in einem kleinen Fläschchen in der Tasche, da man sie am Orte selbst (besonders unter primitiven ärmlichen Verhältnissen) nicht immer bereiten kann; nach der Desinfektion werden die Hände nicht etwa an einem beliebigen, im Zimmer befindlichen (und möglicherweise infizierten) Handtuch abgetrocknet; sondern entweder benutzt der Arzt hierzu sein eigenes Taschentuch oder (noch besser für den gründlichen Erfolg der Desinfektion) er läßt das Sublimat durch Verreiben an den Händen allmählich antrocknen.

In vielen Fällen wird der Arzt mit diesen Maßregeln, sowohl für sich, als auch für seine Angehörigen und seine übrige Klientel, auskommen; auch wird er im allgemeinen den Besuch beim ansteckenden Kranken an das Ende seiner Visiten legen. Hat man es aber mit außerordentlich infektiösen Erkrankungen (Scharlach, Lungenpest) zu tun, und das womöglich noch unter Verhältnissen, wo sich alle Infektionsmöglichkeiten nicht genau übersehen lassen, so muß man auch wirklich gewissenhaft strenge Schutzmaßregeln anwenden und sich nicht billigen Selbsttäuschungen hingeben, wie z. B. daß die Infektion der Kleidung durch einen Spaziergang „in der frischen Luft“ beseitigt werden könne. Unter solchen Verhältnissen wird der Arzt über seiner Kleidung einen (leicht desinfizierbaren) leinenen Ueberrock tragen, oder nach dem Krankenbesuch seine Kleidung im Dampfofen (kleine praktische Modelle, mit Spiritus oder Gas heizbar, für das Sprechzimmer des Arztes, von Thursfield) sterilisieren. In der mandschurischen Lungenpestepidemie hat sich zum Schutze des Arztes und

Pflegers vor der Tröpfcheninfektion das Tragen von Schutzmasken bewährt (Schreyer[42]).

Noch wichtiger, aber ungleich schwieriger in der Ausführung, sind die Maßregeln für den Pfleger; einmal, weil er in viel innigeren, langdauernden Kontakt mit dem Kranken kommt, zweitens auch, weil sein Verständnis und sein Verantwortlichkeitsgefühl meist geringer entwickelt ist als das des Arztes. Am besten ist es, wenn schon in seuchefreier Zeit geeignete Kräfte zu Krankenpflegern ausgebildet werden; vgl. über diese Ausbildung die sehr detaillierte Schilderung Dietrichs[14]. Bei besonders infektiösen Krankheiten (und ausnahmslos bei exotischen Seuchen!) sollte für solche Erkrankungsfälle, die nicht ins Hospital überführt, sondern in der eigenen Wohnung behandelt werden, die Zuziehung eines geprüften Krankenpflegers obligatorisch gemacht werden. Für den Pfleger gelten im allgemeinen dieselben Schutzmaßregeln, wie für den Arzt (vgl. oben); stets soll der Pfleger eine besondere leicht desinfizierbare Kleidung oder doch mindestens einen leinenen Ueberrock tragen; nie soll er im Krankenzimmer essen und trinken; auch muß er dafür sorgen, daß Reste von Eßwaren, die der Kranke übrigläßt, sogleich verbrannt und nicht etwa von den Angehörigen oder anderen Personen verzehrt werden! Bei gewissen sehr infektiösen Krankheiten (Pocken, Scharlach, Lungenpest) ist der Pfleger in der Wohnung des Kranken zu internieren und sein Verkehr mit der Außenwelt erst nach vorgängiger Desinfektion und nach einer (der Inkubationszeit entsprechenden) Observation wieder zu gestatten. — Die hier für das Heilpersonal angegebenen Schutzmaßregeln sollten sinngemäße Anwendung auch auf andere Personen, die mit den Kranken in intime Berührung kommen, finden (z. B. auf Geistliche).

VI. Vernichtung des infektiösen Materiales durch Desinfektion.

Vgl. „Desinfektionspraxis“ und im speziellen das Kapitel „Wohnungsdesinfektion“.

VII. Praktische Durchführung der prophylaktischen Maßnahmen und Organisation des öffentlichen Sanitätsdienstes.

Ein spezielles Eingehen auf die bestehenden Verhältnisse der Organisation des Sanitätswesens würde den Rahmen dieses Handbuchs weit überschreiten (vgl. Rapmund[7a]): eine außerordentlich lebensvolle und kritische Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der deutschen Verhältnisse siehe bei Gärtner[8], vgl. auch das neue preußische Gesetz über den Dienst des Kreisarztes[8a]. Hier seien nur die Prinzipien angegeben, nach denen in der Praxis eine sinngemäße Durchführung der prophylaktischen Maßnahmen, wie sie in den vorangegangenen Paragraphen geschildert sind, erfolgen kann; denn bei der Seuchenprophylaxe kommt es nicht nur auf das „was“ der Maßnahmen, sondern ebensowohl auf das „wie“ der Ausführung an, wenn nicht alles in nutzlosen Schematismus ausarten soll und die Maßnahmen nicht bloß auf dem Papiere stehen sollen!

Die wesentlichste Bedingung für das Gelingen der Seuchenprophylaxe, gerade gegenüber dem plötzlichen unvermuteten Ausbruch exotischer Seuchen, ist, daß das ganze System schon in normaler Zeit fertig durchgebildet und das nötige Material und Personal vorhanden sein muß. Die Leitung der Maßnahmen muß in der Hand eines Fachmanns, eines Hygienikers, liegen; ganz besonders gilt auch das wieder für exotische Seuchen; eventuell ist ein hygienischer Sachverständiger an Ort und Stelle zu entsenden. Vgl. über die unbefriedigenden Erfahrungen, die man früher bei der Pestbekämpfung in Bombay unter Leitung von Ingenieuren, Verwaltungsbeamten usw. gemacht hat, die kritische Dar-

stellung BITTERS[29]. Auch die früher oft beliebte Leitung der Seuchenbekämpfung durch lokale Sanitätskommissionen muß als durchaus irrationell bezeichnet werden; denn einerseits wird dadurch eine wirklich einheitliche Leitung und Verantwortlichkeit unmöglich gemacht; ferner werden solche Körperschaften nur allzu oft durch lokale Rücksichten mehr oder minder gebunden sein und daher die nötige Unabhängigkeit im Handeln vermissen lassen. (Ueber die bedeutsame Rolle, welche diese Sanitätskommissionen in bezug auf Belehrung des Publikums spielen können, vgl. weiter unten.) Von größter Wichtigkeit ist die Beschaffenheit derjenigen Organe, die bei der Seuchenbekämpfung mit dem Publikum direkt zu tun haben, d. h. der beamteten Aerzte; auf ihrer Zuverlässigkeit beruht in letzter Linie sowohl die Erkenntnis der Verbreitung der Seuche, als auch die Art der Ausführung und der Wert der prophylaktischen Maßnahmen. Für die Brauchbarkeit des beamteten Arztes ist hauptsächlich zweierlei zu fordern: spezielle Ausbildung für seinen hygienischen Beruf und unabhängige Stellung.

In ersterer Beziehung darf man sich nicht bloß auf Erreichung einer bestimmten Ausbildung zur Zeit des Physikatsexamens beschränken, sondern es muß unbedingt für Weiterbildung gesorgt werden, damit der beamtete Arzt mit dem Fortschritt der Wissenschaft sich stets auf der Höhe hält; Mittel hierzu bieten regelmäßige Fortbildungskurse für Medizinalbeamte, die in hygienischen Instituten abgehalten werden; mit Recht weist GÄRTNER[8] auf die bedeutsamen Mittel hin, welche die deutsche Heeres- und Marineverwaltung für die Weiterbildung ihrer beamteten Aerzte aufwendet (Abkommandierungen an hygienische Institute, an das Hamburger Institut für Tropenhygiene [NOCHT[30]], Errichtung eines hygienischen Instituts für jedes Armeekorps usw.). Zur Gewährung einer von äußeren Einflüssen (Rücksichtnahme auf Klientel usw.) unabhängigen Stellung — welche doch die Conditio sine qua non für das ersprießliche Wirken des beamteten Arztes ist — gehört in erster Linie eine anständige Besoldung, so daß der beamtete Arzt nicht auf seine Privatpraxis angewiesen ist; auch das Verhältnis des beamteten zum behandelnden Arzt, in dessen Sphäre der erstere ja oft genug einzugreifen und auf dessen Mitwirkung er sich zu basieren hat, wird viel einfacher, wenn sich die beiden Kollegen nicht als Konkurrenten gegenüberstehen. Betreffs der Frage, ob dem beamteten Arzt die Privatpraxis ganz zu verbieten sei, lassen sich wichtige Gründe für und wider anführen; dafür spricht die ausschließliche Konzentration der Tätigkeit auf den amtlichen Bereich und das Fehlen jeder Konkurrenz mit den behandelnden Kollegen (Gründe, die unter allen Umständen für die höheren Sanitätsbeamten die Privatpraxis ausschließen); dagegen spricht die Befürchtung, daß der beamtete Arzt ohne klinische Tätigkeit nur allzuleicht die Fühlung mit der Praxis verlieren kann; zweckmäßig ist es unter Umständen, die eigentliche Privatpraxis zu verbieten, aber Hospital- und konsultierende Praxis zuzulassen. Zur unabhängigen Stellung des beamteten Arztes gehört ferner unbedingt, daß seine Aufgabe und Verantwortlichkeit klar präzisiert ist, daß Kompetenzstreitigkeiten und ungenügende unklare Instruktionen streng vermieden werden und daß endlich dem beamteten Arzt gesetzlich eine gewisse Initiative gewährleistet ist. In dieser letzteren Beziehung zeigt das neue deutsche Reichsseuchengesetz einen bedeutenden Fortschritt, indem hier der beamtete Arzt „bei Gefahr im Verzuge“ ermächtigt und verpflichtet ist, die notwendigen Anordnungen selbst zu treffen, während früher (und auch jetzt noch in vielen Punkten!) dem beamteten Arzt nur eine referierende, nicht aber eine exekutive Rolle zukam.

Aber nicht nur für diesen speziellen Punkt (der Regelung der Befugnisse des beamteten Arztes gegenüber der Verwaltungsbehörde), sondern ganz im allgemeinen für die Durchführung der Seuchenprophylaxe und -bekämpfung ist ein Seuchengesetz unentbehrlich. Wir dürfen es uns nicht verhehlen, daß die wesentlichsten Maßnahmen, wie sie im vorangegangenen geschildert worden sind, als

Isolierung des Kranken, Observation infektionsverdächtiger Personen, Meldepflicht, Wohnungsdesinfektion, Verkehrsbeschränkungen usw., sämtlich in die persönliche Selbstbestimmung des einzelnen, und zum Teil sogar in recht empfindlicher Weise, eingreifen. Nun ist es ja zwar absolut selbstverständlich, daß die Freiheit des Individuums unter Umständen dem Wohle der Allgemeinheit untergeordnet werden muß, insbesondere, wenn es sich um Abwehr eines der Gesamtheit drohenden Unheils handelt; aber jedenfalls wird man nicht erwarten dürfen, daß diese Unterordnung immer gutwillig erfolgt, und daher ist eine gesetzliche Festlegung dieser Pflichten, sowie der eventuellen Entschädigungen — dazu Strafbestimmungen gegenüber Nichtbefolgung dieser Vorschriften, durchaus unentbehrlich. Vgl. die eingehende Besprechung der für Deutschland geltenden gesetzlichen Bestimmungen bei M. Kirchner[9].

Neben der zweckmäßigen Organisation des öffentlichen Gesundheitswesens ist möglichst Belehrung des Publikums und Erziehung des Volkes zu hygienischer Lebensweise anzustreben. Es muß zwar ausdrücklich hervorgehoben werden, daß auch in halb- oder unzivilisierten Ländern und inmitten einer unwissenden oder wohl gar widerstrebenden Bevölkerung durch zweckmäßige Organisation und strenge Maßnahmen eine erfolgreiche Bekämpfung der Seuchen durchführbar ist. Aber erstens ist das doch nur mit Aufwand großer Mittel und unter sehr bedeutenden Schwierigkeiten möglich; zweitens handelt es sich dabei meist um große Volksseuchen (Cholera und Pest), denen gegenüber die Furcht vor Ansteckung im Publikum unser Bundesgenosse wird und daher Ausnahmebestimmungen durchgesetzt werden können. Ungleich leichter ist aber die Aufgabe der Seuchenprophylaxe in zivilisierten Ländern, und wenn heute das Schreckgespenst der Pest Europa gegenüber seine frühere Macht verloren hat, so ist das im wesentlichen dem Fortschritt der Zivilisation, der besseren Lebenshaltung und Einsicht der Bevölkerung zu danken. Gar gegenüber den einheimischen Infektionskrankheiten lassen sich Erfolge nur in beständigem Streben erzielen und ist hierbei eine dauernde Mitwirkung und ein gewisses Verständnis des Publikums unerläßlich.

Die hygienische Schulung des Volkes muß mit der Erziehung zur Reinlichkeit beginnen; wohltätig wirken hierbei insbesondere die Institutionen der Schulbäder und der Haushaltungsschulen. Eine treffliche Schulung ist für den jungen Mann in dieser wie in anderer Beziehung der Dienst im Heere. Ferner sollte eine leicht faßliche Belehrung über die wichtigsten hygienischen Fragen obligatorisch in den Lehrplan aller Schulen (Burgerstein[32]) aufgenommen werden; auch volkstümliche Bücher und Broschüren, wie z. B. das vom Kaiserl. Gesundheitsamt herausgegebene Gesundheitsbüchlein, das Tuberkulose-Merkblatt (vgl. auch Sachs[31] Gesundheitsfibel), die Veröffentlichungen des Deutschen Vereins zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten; auch hygienische Ausstellungen, sowie populäre Kurse (Jäger[17b]) vermögen viel Gutes zu stiften, doch kann selbstverständlich ihr Einfluß nie so weit reichen als derjenige der Schule. — In Epidemiezeiten muß außerdem eine spezielle Belehrung des Publikums einerseits zur Anwendung der nötigen Schutzmaßregeln, andererseits zur Verhütung von Panik und Uebertreibung stattfinden, sei es durch Kundgebungen in der Presse, durch öffentlichen Anschlag oder durch unentgeltlich zu haltende öffentliche Vorträge. In erster Linie soll diese Belehrung natürlich (schon um Mißverständnisse zu vermeiden) von ärztlicher (insbesondere von amtsärztlicher) Seite ausgehen; daneben aber wird eine Verbreitung dieser ärztlichen Belehrung durch andere Persönlichkeiten (Geistliche, Fabrikvorstände, Arbeitgeber usw.) hochwillkommen sein. In dieser Beziehung

vermögen auch die (in Preußen durch Regulativ von 1835 eingesetzten) lokalen Sanitäts-Kommissionen viel Gutes zu stiften, weil sie die betreffenden lokalen Verhältnisse genau kennen und das Vertrauen der betreffenden Bevölkerung genießen; so stellen sie eine sehr zweckmäßig vermittelnde Instanz zwischen dem Publikum und der Sanitätsbehörde dar.

Literatur.

1. Rundschreiben des deutschen Reichskanzlers, betr. Bekämpfung der Cholera, vom 17. Juni **1893**; s. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, **1893**.
2. „Anweisung zur Bekämpfung der Pest", Anlage 9. Beilage zu Nr. 38 der Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, **1902**.
3. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, **1900**, Nr. 7, S. 145.

3a. Ref. Bull. Off. internat. d'hyg. publ., **1909**, Nr. 9.

4. Wernich, Leichenwesen in Th. Weyls Handbuch der Hyg., Bd. 2.
5. Th. Weyl, Allgemeine Prophylaxe, ebd., Bd. 9.

5a. Schwalbe, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1154.

6. E. Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, **1900**.
7. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, **1899**, Nr. 29, S. 598.

7a. Rapmund, „Das öffentliche Gesundheitswesen, Allgemeiner Teil" in Frankenstein & v. Heckels Handbuch der Staatswissenschaften, III. Abt., 6. Bd., Leipzig **1901**.

8. A. Gärtner, Verhütung der Uebertragung und Verbreitung ansteckender Krankheiten (in Pentzoldt & Stintzings Handbuch der Therapie innerer Krankheiten, Bd. 1).

8a. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, **1899**, S. 878.

9. M. Kirchner, „Die gesetzlichen Grundlagen der Seuchenbekämpfung im Deutschen Reiche". Jena **1907**. — Ders., Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 331.

9a. Flügge, Die Cholera in Oberschlesien **1894**, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 12.

10. M. Neisser & Heymann, Klin. Jahrbuch, Bd. 7, **1899**.
11. C. Fränkel, Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 5.
12. Mewius, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1900**, S. 553.
13. Ruppel, Bau und Einrichtung von Krankenhäusern in Th. Weyls Handbuch d. Hyg., Bd. 5.
14. Liebe, Jacobsohn & Meyer, Handb. der Krankenversorgung und Krankenpflege, Bd. 1, Berlin **1899**.
15. G. Meyer, Hyg. Rundschau, **1900**, S. 546.
16. Rumpel, ref. ebd., **1899**, S. 772.
17. Jäger, a) Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 18; Zeitschr. f. Krankenpflege, **1896**, Nr. 11. b) Hyg. Rundschau, **1898**, Nr. 14.
18. Amsterdamsky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, **1894**.
19. Bornträger, ref. Hyg. Rundschau, **1900**, S. 613.
20. Lassar, Die Kulturaufgabe der Volksbäder, Rede (Berlin, Hirschwald), **1889**. Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 22.
21. Veröff. Kais. Ges.-Amts, **1900**, Nr. 40; **1901**, Nr. 11.
22. Ebenda, **1900**, Nr. 44.
23. Ebenda, Nr. 52.
24. Kolle, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 139, **1895**. Biggs & Huddleston, ref. Baumgartens Jahresber., **1895**, S. 747.
25. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, **1901**, Nr. 2.
26. Cl. Neisser, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 47.
27. Zadek, Hyg. Rundschau, **1896**, Nr. 7/8.
28. Vollmer, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 34.
29. H. Bitter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 448, **1899**.
30. Nocht, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 12.
31. Sack, Gesundheitsfibel, Berlin (Dames), **1900**; ref. Hyg. Rundschau, **1902**, S. 125.
32. Burgerstein, Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege, **1897**, Nr. 7.
33. Gaehtgens, Arch. f. Hyg., Bd. 72, Nr. 3.
34. Ref. Bull. de l'Off. internat. d'hyg. publ., I, 653; II, 237; III, Nr. 5.

35. Flatten, Klin. Jahrbuch, Bd. 20, Nr. 4, **1909**.
36. Schreyer, Münch. med. Wochenschr., **1911**.
37. Schurupow, ref. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 37.

D. Bekämpfung der Infektionserreger innerhalb des empfänglichen oder bereits infizierten Organismus.

Der wesentlichste Teil der Prophylaxe von Infektionskrankheiten wird im allgemeinen immer in den in den beiden letzten Abschnitten geschilderten Maßnahmen enthalten sein, welche die Fernhaltung, Isolierung, Vermeidung und Unschädlichmachung der Infektionsquelle zum Ziel nehmen. Trotzdem die praktische Erfahrung (insbesondere bei Cholera und Pest) die glänzende Wirksamkeit dieser äußeren hygienischen Maßregeln genugsam dargetan hat, dürfen wir uns doch nicht verhehlen, daß diese Maßnahmen nicht immer mit völliger Sicherheit das Eindringen von Krankheitserregern in den Organismus verhüten können, ja daß sogar für gewisse Infektionskrankheiten ein solcher äußerer Schutz allein unter Umständen versagt, weil eben entweder die Gelegenheit zur Infektion sehr verbreitet ist (Tuberkulose) oder die Uebertragung des Virus sehr leicht erfolgt (Variola). Unter solchen Umständen hat man sich nach Mitteln umgesehen, um auch dem in unsern Körper eingedrungenen Virus gegenüber gewaffnet zu sein, sei es daß man die Disposition zur Infektion zu vermeiden bzw. möglichst herabzusetzen suchte, sei es daß man sogar noch innerhalb des Organismus den daselbst schon eingedrungenen und etablierten Krankheitskeim zu bekämpfen und zu vernichten trachtete.

I. Die Maßnahmen, die sich gegen die individuelle Disposition richten, können verschiedener Art sein.

a) Allgemeine Kräftigung des Körpers und Hebung seines Ernährungszustandes, sowie im allgemeinen hygienisch zweckmäßige und geregelte Lebensweise. Es ist allbekannt, daß ein kräftiger wohlgenährter Organismus der Infektion weit besser widersteht als ein schwächlicher unter ungenügender Ernährung leidender Körper. So unbestritten und wertvoll aber auch diese Erkenntnis für die individuelle Prophylaxe im einzelnen Falle ist, so wenig sind wir vorläufig leider in der Lage, dieselbe praktisch für die großen Massen zu realisieren, weil wir hier mit der harten Wirklichkeit der sozialen Verhältnisse zu rechnen haben. Wir dürfen uns nicht verhehlen, daß, trotz aller Fortschritte, die unbestritten auch in dieser Hinsicht gemacht worden sind, doch noch heutzutage (und auch für absehbare Zukunft) ein großer Teil der niederen Bevölkerungsschichten bezüglich Nahrung, Wohnung und sonstiger Lebensführung in hygienisch durchaus ungenügenden Verhältnissen lebt, selbst in den zivilisiertesten Staatswesen. Jedenfalls wäre es ganz verfehlt, alles Heil von der Verbesserung der Lebenshaltung zu erwarten und unterdessen in stummer Resignation die Hände in den Schoß zu legen; da solche Fortschritte nur ganz langsam, im Laufe von Jahrzehnten errungen werden können, so hieße eine solche einseitige Betonung dieses Standpunktes nichts anderes, als für die Gegenwart überhaupt auf die Bekämpfung der betreffenden Infektion zu verzichten. Mit Recht tritt Flügge[1] gegen diesen, insbesondere für die Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit von manchen

Autoren (vgl. z. B. ROSENBACH[2]) allzu einseitig vertretenen Standpunkt auf, indem er geltend macht, daß gerade darin der Triumph der direkten gegen den Erreger gerichteten hygienischen Maßnahmen besteht, daß sie auch unter ungünstigen äußeren Bedingungen große Erfolge zu zeitigen vermögen. — Leichter erreichbar in der Praxis als eine wesentliche Verbesserung der Lebenshaltung ist schon eine systematische Stählung des Körpers und Erhöhung seiner Widerstandsfähigkeit; hier tut das Beste eine zweckmäßige körperliche Jugenderziehung und vor allem der Dienst im Heere.

b) Vermeidung von Schädlichkeiten, teils allgemeiner Natur (insbesondere Alkoholismus!) teils spezieller prädisponierender Momente; so wird ein zu Tuberkulose besonders disponiertes Individuum selbst geringfügige Erkrankungen der Atmungswege tunlichst vermeiden oder doch vorhandene sofort zweckmäßig behandeln; so wird jedermann in Cholerazeiten selbst leichten Gastrizismen die höchste Beachtung schenken usw.

c) Die spezifische Beeinflussung der Disposition durch Schutzimpfung stützt sich auf die Erkenntnis des absolut spezifischen Wesens der Infektion, Resistenz und Immunität; vgl. über dieses gegenwärtig unstreitig aktuellste Thema der Bakteriologie die betreffenden Kapitel an anderer Stelle dieses Handbuchs; hier soll nur besprochen werden, inwieweit und auf welchen verschiedenen Wegen in der Praxis der Seuchenprophylaxe das Verfahren der Schutzimpfung angewendet werden kann.

α) Das Ideal bestände in der allgemein-prophylaktischen Anwendung der Schutzimpfung für die ganze Bevölkerung; ein solches Verfahren (das, um wirksam zu sein, natürlich gesetzlich vorgeschrieben und behördlich durchgeführt werden muß!) rechtfertigt sich aber nur dann, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: erstens muß die Schutzimpfung tatsächlich einen wirksamen (praktisch so gut wie absolut sicheren) Schutz gegen die Infektion, und zwar auf Jahre hinaus, gewähren; zweitens muß sie einfach ausführbar und für den Geimpften absolut ungefährlich sein (bei der Bekämpfung von Tierseuchen, wo ja lediglich ökonomische Gesichtspunkte eine Rolle spielen, kann unter Umständen von dieser Bedingung abgesehen werden!), drittens muß die Infektion, gegen die sich die betreffende Schutzimpfung richtet, wirklich eine allgemeine Gefahr für das ganze Volk, nicht bloß für den einzelnen involvieren.

Alle diese Bedingungen treffen vorläufig nur bei den Blattern zu und tatsächlich ist die Schutzpockenimpfung bisher die einzige wirklich allgemeine und obligatorisch durchgeführte Schutzimpfung. Dagegen ist z. B. die HAFFKINEsche Schutzimpfung gegen Pest (vgl. daselbst) nicht zur allgemeinen und obligatorischen Anwendung zu empfehlen, da sie weder einen zuverlässigen, noch vor allem einen dauernden Schutz gewährt (BITTER[3]). Andererseits entsprach die alte Methode der Variolation nicht unserer zweiten oben aufgestellten Bedingung, nämlich der Ungefährlichkeit für den Patienten. Endlich wird es auch niemandem einfallen, das PASTEURsche Verfahren der Wutimpfung zur allgemein-prophylaktischen Anwendung zu empfehlen; es ist zwar ungefährlich und gewährt sicheren Schutz, aber die Gefahr der Wuterkrankung ist relativ gering und kommt lediglich für das Individuum, nicht für die Bevölkerung in Betracht.

Es ist notwendig, einmal die Grenzen und die Bedingungen der Wirksamkeit einer allgemeinen und obligatorischen Schutzimpfung festzustellen, um der übertriebenen Wertschätzung, die manche Autoren diesem Verfahren gegenüber der direkten Bekämpfung der Seuche durch hygienische Maßnahmen gegen

den Erreger angedeihen lassen, entgegenzutreten; vgl. insbesondere Bitters treffliche Kritik der ganz einseitigen Anschauungen Haffkines über Pestbekämpfung (ganz abgesehen davon, daß das Haffkinesche Verfahren gar nicht einmal auch nur annähernd das leistet, was es müßte, um berechtigten Ansprüchen zu genügen!). Es hat ja im Prinzip gewiß etwas Bestechendes, der Infektion nur an dem einen Punkt entgegenzutreten, an dem man ihr sicher habhaft werden kann, nämlich am empfänglichen Individuum selbst, während die hygienischen Maßnahmen gegen die Seuche naturgemäß mit viel zahlreicheren und zum Teil schwierig oder gar nicht zu kontrollierenden äußeren Bedingungen zu rechnen haben. Aber andererseits muß man auch der Mängel eingedenk bleiben, die jedem System der Seuchenprophylaxe durch Schutzimpfung allein, mit Verzicht auf sonstige direkte Maßnahmen, anhaften würden; ein solches einseitiges System würde zwar bestenfalls den Geimpften absolut schützen, aber den Infektionsstoff ungestört lassen, so daß jeder Ungeimpfte oder mangelhaft Geimpfte, der in das betreffende Milieu kommt, (und das ist an Orten mit stark fluktuierender Bevölkerung ganz unvermeidlich, z. B. in Hafenstädten, im Grenzverkehr usw.) sich schutzlos der Ansteckung preisgegeben sieht. Selbst bei den Blattern trifft dieser Einwand zu, und darum verzichtet auch die Sanitätsgesetzgebung, trotz des nahezu absoluten Schutzes, den die Vaccination gewährt, nicht auf die strengste Anwendung der Isolierungs- und Desinfektionsmaßregeln in jedem Blatternfall. — Das richtige Verhältnis für alle die Fälle, in denen eine allgemeine und obligatorische Schutzimpfung nicht ausführbar ist (d. h. in allen Fällen, außer bei Variola) ist eben dies, daß die hygienischen Maßnahmen in erster Reihe kommen und die Basis des ganzen prophylaktischen Systems bilden, — während die Schutzimpfung als sekundäres Hilfsmittel für die individuelle Prophylaxe da in Betracht kommt, wo die allgemeinen hygienischen Maßnahmen nicht mehr ausreichen. Diese Fälle lassen sich folgendermaßen rubrizieren:

β) Schutzimpfung für besonders exponierte Personen, so z. B. aktive Immunisierung (Kolle, Haffkine, Pfeiffer, Wright) von Personen, welche der Infektionsgelegenheit besonders ausgesetzt sind, mit abgetöteten oder avirulenten lebenden (Strong, Castellani) Kulturen bei Cholera, Typhus und Pest, oder passive Immunisierung für den Fall, daß die besonders hohe Ansteckungsgefahr nur für eine kurze Zeit besteht (so z. B. bei gesunden Angehörigen eines Diphtheriekranken usw.).

γ) Schutzimpfung nach bereits eingetretener (oder doch mutmaßlich eingetretener) Infektion, in solchen Fällen, in denen die Inkubationszeit der betreffenden Krankheit erfahrungsgemäß lange genug dauert, um noch unterdessen eine (aktive oder passive) Immunisierung zustande kommen zu lassen. Ein klassisches Beispiel dafür ist die Anwendung der Pasteurschen Wutschutzimpfung, die grundsätzlich nur nach erfolgter Ansteckung angewendet wird; desgleichen ist auch die Vaccination mit Nutzen noch nach stattgehabtem Kontakt mit einem Blatternkranken ausführbar. Als Beispiele passiver Immunisierung unter der soeben besprochenen Indikation sei prophylaktische Anwendung von Tetanusantitoxin bei Wunden, die Infektion mit Tetanussporen befürchten lassen, sowie von Yersins Pestserum nach mutmaßlicher Pestinfektion (Verletzung bei Autopsie oder dgl.) genannt.

II. Auch gegen den in den empfänglichen Organismus eingedrungenen und daselbst etablierten Mikroben lassen sich in gewissen Fällen noch wirksame Maßnahmen ergreifen; insoweit dieselben mit dem therapeutischen Handeln des Arztes zusammenfallen und lediglich die Heilung des Einzelfalles bezwecken, gehört ihre Darstellung nicht in den Rahmen einer allgemeinen Prophylaxe; (vgl. darüber übrigens noch von einem anderen Gesichtspunkte aus die Kapitel „Innere Antisepsis“ im Abschnitt „Desinfektion“ und „Chemo-

therapie" an anderer Stelle dieses Handbuchs). Hier kommen die Maßnahmen gegen den Mikroben innerhalb des empfänglichen Organismus nur insoweit in Betracht, als denselben eine spezifisch prophylaktische Wirkung zukommt, sei es für die betreffende Person selbst, sei es für andere.

In ersterer Hinsicht haben wir die Prophylaxe von Autoinfektionen, die seitens der auf den äußeren oder inneren Körperoberflächen schmarotzenden latenten Krankheitserreger drohen; so schützt man sich gegen Autoinfektion seitens der auf und in der Haut schmarotzenden Eitererreger durch Reinlichkeit; so ist insbesondere auch eine geregelte Mundpflege (Röse[4], Ritter[5]) ein wirksamer Schutz gegen die von den Tonsillen (Diphtherie) oder von kariösen Zähnen (Aktinomyces) aus drohenden Gefahren. Auch operative Eingriffe können zum Zweck der radikalen Entfernung latent infizierter Herde in Betracht kommen, wie z. B. die Entfernung kariöser Zähne oder der Tonsillen (nach Schichhold[6] günstige Resultate bei rheumatischen Affektionen); die Exstirpation des Wurmfortsatzes bei latenter Amöbendysenterie (Martini[7]).

Für die nähere und entferntere Umgebung des ansteckenden Kranken ist zunächst selbstverständlich jeder therapeutische Erfolg am Kranken prophylaktisch wichtig; denn jeder geheilte Fall bedeutet eben eine Infektionsquelle weniger. Von diesem Standpunkt aus ist denn auch unter Umständen ein gesetzlicher Zwang zur Behandlung, — wie ihn das preußische Seuchengesetz gegenüber Trachom, sowie (bei Personen, die gewerbsmäßig Unzucht treiben) gegenüber venerischen Krankheiten — durchaus gerechtfertigt.

Die wichtigste — leider bisher noch zum größten Teil ungelöste — Aufgabe ist die Unschädlichmachung bzw. Entkeimung der Bacillenträger. Die Möglichkeit der radikalen Entfernung des Sitzes der latenten Infektion — (vgl. oben bei den Maßnahmen gegen Autoinfektion) — ist leider nur selten gegeben, da die latente Infektion meist ganz streng lokalisiert ist; aus diesem Grunde führt z. B. die seinerzeit zur Heilung von Typhus-Dauerausscheidern vorgeschlagene Exstirpation der Gallenblase nicht zum Ziel, weil die Typhusbacillen auch in den Gallenwegen (selbst bis in ihre tieferen Verzweigungen hinein) wuchern (Loele[8]). Die Anwendung chemischer Desinfektionsmittel gibt keine zuverlässigen Resultate, selbst wenn die infizierten Herde leicht erreichbar und von geringer Ausdehnung sind; so z. B. gibt es noch kein sicher wirkendes Mittel zur Abtötung von Diphtheriebacillen und Meningokokken im Rachen (Schlippe[9], Bethge[10], Jochmann[11]); von den angewandten Mitteln (Wasserstoffsuperoxyd, Protargol, Sozojodol, Natriumperborat) scheint sich das H_2O_2 noch am besten zu bewähren. Man erinnere sich ferner an die großen Schwierigkeiten, die Gonorrhöe zur definitiven Heilung zu bringen; immerhin zeigt gerade dieses praktisch überaus wichtige Beispiel, daß durch konsequente, genügend lange Zeit fortgesetzte Behandlung ein definitiver Heilerfolg erreicht werden kann. Ganz besondere Schwierigkeiten bietet die Entkeimung von Typhusdauerausscheidern; während die Typhusbacillen im Harn durch geeignete Urotropinmedikation sicher und rasch zum Verschwinden gebracht werden können (vgl. im speziellen Teil) — offenbar weil hier die Abspaltung des wirksamen Desinficiens (des Formaldehyds) am Orte der latenten Infektion selbst (in den Harnwegen) erfolgt,

ist es bisher noch nicht gelungen, die Ausscheidung der Typhusbacillen mit den Faeces zu sistieren. Gelegentlich werden Erfolge mit Darreichung von Menthol (Stern[12]), salicylsaurem Natron (Hilgermann[13]), Jodkalium oder Acid. arsenicosum (Tsuzuchi & Ishida[14]) beobachtet, ferner hatte Conradi[15] im Tierversuch sehr gute Resultate mit intrarectaler Anwendung von Chloroform; aber ein zuverlässiges Mittel steht noch aus und es bleibt hier eine der wichtigsten Fragen der modernen Seuchenprophylaxe zu lösen. — Die Anwendung von Bakterienextrakten (Pyocyanase zur Entkeimung von Diphtherie- und Meningokokkenträgern, vgl. Lit.[9-11] oder von lebenden Bakterien (saure Milch) zwecks Abtötung der Typhusbacillen im Darm durch vitale Konkurrenz (englisch-indische Armeeberichte[16], Thomson & Ledingham[17]) hat gleichfalls nicht den gewünschten Erfolg gezeitigt. Dasselbe gilt von den Versuchen aktiver Immunisierung (selbst mit dem eigenen Typhusstamm des Trägers), die nur negative Resultate ergab (vgl. bei Lemke[18], sowie Lit.[16], [17]); dagegen bewährte sich dieses Verfahren Petruschky[19] in 6 Fällen zur Entkeimung von Diphtheriebacillenträgern.

Bei Protozoen- und Spirochätenerkrankungen ist eine wirksame Bekämpfung der latenten Infektion aussichtsreicher, weil diese Mikroorganismen eine elektive Empfänglichkeit gegenüber gewissen, den menschlichen Organismus verhältnismäßig wenig schädigenden, chemischen Stoffen haben; so war schon längst die Möglichkeit der definitiven Heilung der Syphilis durch konsequente Hg-Behandlung bekannt, desgleichen die Unschädlichmachung der Malariaparasiten in den latenten Fällen durch systematische Chininanwendung (nach R. Koch). In den letzten Jahren sind diese Fragen sehr aktuell geworden und insbesondere durch die grundlegenden Arbeiten Ehrlichs und Uhlenhuths über Chemotherapie (vgl. den speziellen Abschnitt dieses Handbuchs) einer ersprießlichen praktischen Lösung näher gebracht werden.

Literatur.

1. C. Flügge, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 19, **1901**.
2. O. Rosenbach, Ref. Baumgartens Jahresber., **1892**, S. 651. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, 747, **1902**.
3. Bitter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 448, **1899**.
4. Röse, „Anleitung zur Zahn- und Mundpflege“. Jena, G. Fischer, **1900**.
5. Ritter, „Zahn- und Mundpflege im Dienste der öffentlichen Gesundheit“ in Th. Weyls Handb. d. Hyg., 2. Suppl.-Bd., 4. Liefg., Jena **1903**.
6. Schichhold, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 281.
7. Martini, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, S. 588.
8. Loele, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 33.
9. Schlippe, ebenda, **1908**, S. 588.
10. Bethge, ebenda, **1910**, Nr. 2.
11. Jochmann, Klin. Jahrb., Bd. 22, Nr. 4, **1910**.
12. Stern, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, **1908**.
13. Hilgermann, Klin. Jahrb., Bd. 22, 291.
14. Tsuzuchi & Ishida, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 1605.
15. Conradi, Freie Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin; Orig.-Ber., Beilage z. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47, **1910**.
16. Ref. Bull. de l’Off. d’hyg. publ., I, Nr. 8, II, Nr. 2.
17. Thomson & Ledingham, Ref. ebenda, T. 3, Nr. 2, **1911**.
18. Lemke, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1909**, Nr. 9.
19. Petruschky, Arb. a. d. path. Inst. Tübingen, Bd. 6, Nr. 2, **1908**.

E. Bekämpfung der Infektionserreger in Tieren, die zu ihrer Verbreitung beitragen können.

Die fortschreitende wissenschaftliche Erkenntnis der Lebensverhältnisse der Infektionserreger außerhalb des infizierten menschlichen Organismus hat gerade in den letzten Jahren die (bei einigen Infektionskrankheiten geradezu ausschließliche) Bedeutung der Uebertragung und Weiterverbreitung des Virus durch Tiere dargetan und damit auch den prophylaktischen Bestrebungen neue und überaus mannigfaltige Wege gewiesen. Prinzipiell lassen sich drei Fälle (erkranktes Tier, Tier als Zwischenträger und als Zwischenwirt) unterscheiden, in denen ein Tier zur Verbreitung eines Infektionserregers beitragen kann (vgl. Bd. 1, S. 220 ff.).

Der außerordentlichen Mannigfaltigkeit der in diesen verschiedenen Beziehungen in Betracht kommenden Tierarten, sowie der überaus verschiedenen Infektionsmodi entspricht eine ebenso große Mannigfaltigkeit der prophylaktischen Maßnahmen, betreffend derer daher von Fall zu Fall auf die speziellen Abschnitte zu verweisen ist.

Hier seien nur kurz die Grundsätze entwickelt, nach denen im allgemeinen eine Prophylaxe der Infektion durch Tiere zu gestalten ist. Es kommen zu diesem Zwecke drei Möglichkeiten in Betracht: entweder von vornherein die Infektion des Tieres zu verhüten, oder das Virus in und eventuell mit dem infizierten Tier zu vernichten, oder (wenn beides nicht ausführbar ist) die Uebertragung des Infektionsstoffes vom Tier auf den Menschen zu verhindern.

ad 1. Die Verhütung des Zustandekommens der Infektion beim Tiere wäre natürlich das wirksamste Verfahren, weil hiermit alle Gefahr a limine abgewiesen wäre, und auch praktisch von um so größerer Bedeutung, als hiermit gleichzeitig bei Haustieren wirtschaftliche Vorteile, die Gesunderhaltung des Tierbestandes, angestrebt und erreicht werden. Wenn es sich um Seuchen handelt, die im Inland gar nicht oder nur selten vorkommen und vom Ausland her eingeschleppt werden könnten, dann sind Einfuhrverbote und Tierquarantänen am Platze; letztere können selbstverständlich in viel strengerer Form durchgeführt werden als dies gegenüber dem menschlichen Verkehr möglich ist. Hier sei nur daran erinnert, wie dank dieses Grenzschutzes Milzbrand und Rotz in Deutschland seltene Krankheiten geworden sind, ferner in wie vollkommener Weise sich England, begünstigt durch seine insulare Lage, durch rigorose Bestimmungen betr. der Einfuhr von Hunden, gegenüber der Hundswut geschützt hat. Vgl. auch oben S. 386 über die Quarantänebestimmungen, betr. Vertilgung von Ratten und Mücken auf pest- bzw. gelbfieberverdächtigen Schiffen. — Ist die Seuche im Inland heimisch, dann kommt es darauf an, jede Berührung der empfänglichen Tierarten mit dem Erkrankten zu verhindern; so ist jeder Gelbfieberfall mückensicher zu isolieren, damit die Stegomyien nicht Gelegenheit finden, sich mit dem virushaltigen Blut zu infizieren und die Seuche weiter zu verbreiten; desgleichen sind Dejektionen streng vor dem Kontakt mit Fliegen zu schützen.

ad 2. Die Vernichtung des Infektionsstoffes im infizierten Tier erfolgt in zweierlei prinzipiell verschiedener Weise:

a) Verhältnismäßig selten gelingt es bisher noch, das Virus im infizierten Tier zu vernichten, und dabei dennoch das Leben des betr. Tieres zu erhalten; für diese (soweit es sich um Haustiere handelt, auch wirtschaftlich zweckmäßigste) Lösung fehlt es bis heute noch gegenüber den allermeisten Infektionen an wirksamen Mitteln zur „inneren Antisepsis" und es ist nur zu hoffen, daß hierin die modernen chemotherapeutischen Ergebnisse einen Wandel bringen werden.

b) Meist läßt sich die Vernichtung des Ansteckungsstoffes in praktisch durchführbarer Weise nur gleichzeitig mit und durch die Tötung des infizierten Tieres selbst erreichen — eine Aufgabe, die auf keine großen Schwierigkeiten stößt, sobald es sich um Haustiere handelt (Milzbrand, Rotz, Hundswut), die aber sehr schwer zu lösen ist, falls es sich um freilebende wilde Tierarten handelt (Ratten und andere Nager bei Pest). In letzterem Falle, wo ja der Natur der Sache nach die Kenntnis jedes einzelnen erkrankten Tieres einfach zur Unmöglichkeit wird, handelt es sich um die Organisation eines allgemeinen Vernichtungskampfes gegen die betr. Species, wenigstens an den der Infektion ausgesetzten Arten. Ueber die mannigfaltigen

zu diesem Behufe vorgeschlagenen Mittel (Abschuß und Fang der herrenlosen Hunde gegenüber Tollwut, — direkter Fang in Fallen, Zahlung von Fangprämien, chemisches Gift, künstliche Erzeugung von Infektionskrankheiten, Begünstigung der natürlichen Feinde der zu vertilgenden Art gegenüber der Rattenpest) vgl. die betr. speziellen Kapitel. Ein wirklicher Erfolg ist nur bei andauerndem systematischen Vorgehen zu erwarten; sonst werden die entstandenen Lücken nur allzu rasch wieder durch die natürliche Vermehrung der betr. Tierart ausgefüllt. — Gegenüber manchen blutsaugenden Insekten (Mücken, Glossinen) ist die Möglichkeit einer rationellen Vertilgung durch das Vorgehen gegen die Brutstätten derselben gegeben; so ist eine Mückenvertilgung im großen Stil an vielen Orten dadurch mit großem Erfolg bewerkstelligt worden, daß man nach Möglichkeit alle als Brutstätten der Mücken dienenden Tümpel etc. beseitigt und da, wo dies nicht möglich ist, die Mückenlarven im Wasser durch Luftabschluß abtötet; in ähnlicher Weise wird der Glossina die Möglichkeit zur Vermehrung durch Entfernung des Unterholzes an gefährdeten See- und Flußufern benommen. Daneben ist natürlich auch das Vorgehen gegen die erwachsenen Formen (Imagines) nicht zu vernachlässigen (z. B. durch Ausräuchern der Mücken in Kanälen, Kellern etc.). — Gegenüber solchen krankheitsübertragenden Insekten, die eine streng parasitische Lebensweise führen (Flöhe, Läuse), ist die einzig wirksame Prophylaxe in den Maßnahmen zur Reinlichkeit am Haus und Körper zu suchen, — wie sie allerdings erst bei fortgeschrittener Zivilisation sich als allgemein durchführbar erweisen; daher sind auch gerade diejenigen Seuchen, die sich durch Parasiten des Menschen übertragen (wie Fleckfieber und Rückfalltyphus durch Kleiderläuse) erst den Segnungen einer höheren Zivilisation gewichen. —

ad 3. In allen den Fällen, in denen man mit der Existenz der Infektion unter gewissen Tierarten zu rechnen hat, bleibt als letzte Zuflucht die Fernhaltung dieser Tiere vom Menschen, so daß die Uebertragung der Infektion ausgeschlossen ist. Die meisten hierher zu rechnenden Maßnahmen gehören in das Gebiet der individuellen Prophylaxe, wie z. B. der Schutz gegen Mücken durch das Moskitonetz, der Schutz der Nahrungsmittel vor Infektion durch Fliegen, die Fernhaltung von Ratten von reinlich gehaltenen Wohnungen usw. Aber auch die öffentliche Gesundheitspflege vermag sich auf diesem Gebiete zu betätigen, wie z. B. durch die systematische Assanierung zwecks Bekämpfung der Ratten; selbst gesetzgeberisch kann in dieser Hinsicht vorgegangen werden, wie z. B. durch Verfügung des Maulkorbzwanges zur Verhütung von Tollwut; hierher gehören endlich aus dem Gebiete der Nahrungsmittelhygiene alle diejenigen Maßnahmen, die eine Verwendung von Milch, Fleisch und anderen Produkten infizierter Tiere ausschließen (vgl. weiter unten S. 433).

F. Bekämpfung der Infektionserreger in der unbelebten Natur.

Im ersten Bande dieses Handbuches, S. 219—287, wurde das Vorkommen und Verhalten der pathogenen Mikroorganismen in der unbelebten Natur geschildert, und wir haben erkannt, daß viele Arten der bekanntesten Infektionserreger in der Außenwelt längere Zeit sich lebensfähig zu erhalten, ja in einigen Medien unter günstigen Umständen zuweilen sogar zur Vermehrung gelangen können. Unter Hinweis auf die dort niedergelegten Daten geben wir im folgenden eine allgemeine Uebersicht der prophylaktischen Maßnahmen, die sich gegen jene von der Außenwelt her drohenden Infektionsgefahren richten. Es ist natürlich im Rahmen dieses Handbuches nicht möglich, auf alle Einzelheiten einzugehen, und ist in dieser Hinsicht auf die Handbücher der Hygiene zu verweisen. Hier kann nur auf das für die Verbreitung der Seuchen unmittelbar Wichtige genauer eingegangen werden, während wir uns im übrigen auf eine Skizzierung in allgemeineren Zügen beschränken müssen.

I. Prophylaxe gegen Luftinfektion.

Da die Möglichkeit einer Luftinfektion im Freien so gut wie gar nicht in Betracht kommt (vgl. übrigens noch weiter unten bei Abfallstoffen und Assanierung!), so wenden wir uns sogleich zu der praktisch ungleich wichtigeren Frage der Verhütung von Luft-

infektion in geschlossenen Räumen. Betreffs aller Einzelheiten sei insbesondere auf das Kapitel „Tuberkulose“ im speziellen Teil verwiesen, ebendaselbst auf die Maßnahmen bei Lungenpest, Influenza, Diphtherie, Cerebrospinalmeningitis. Bei der Tuberkulose ist die Verhütung der Luftinfektion in geschlossenen Räumen überhaupt der wesentlichste Teil der gesamten prophylaktischen Bestrebungen. Im allgemeinen sei hier nur so viel gesagt, daß sich, entsprechend der zweifachen Natur der infektionstüchtigen Elemente in der Luft als „Stäubchen“ und „Tröpfchen“ auch die prophylaktischen Maßnahmen in zwei entsprechenden Richtungen bewegen. Gegen die Stäubcheninfektion sind ins Feld zu führen: erstens Verhütung jeder Ausstreuung infektiösen Materials (schon wegen der Möglichkeit direkter Kontaktinfektion!), zweitens, wo doch eine solche Ausstreuung stattgefunden hat oder der Natur der Sache nach unvermeidlich ist, Verhütung der Eintrocknung des infektiösen Materials (durch geeignete Auffangvorrichtung, Befeuchtung usw.); drittens Verhütung jeder Staubentwickelung; in Wohn- und Arbeitsräumen, vor allem aber in Krankenzimmern, sollte nie trocken abgestäubt und aufgekehrt, sondern stets feucht aufgewischt werden; Manipulationen, bei denen Staubentwickelung unvermeidlich ist (als Teppichklopfen, Kleiderbürsten usw.) sollte nie in geschlossenen Räumen (auch nicht in Treppenhäusern und auf Balkons!), sondern ausschließlich im Freien erfolgen! Sehr zweckmäßig sind die mechanischen Entstäubungsanlagen, in welchen der Staub abgesaugt und vollständig unschädlich gemacht wird. Endlich sei noch daran erinnert, daß da, wo einmal infektiöses staubförmiges Material in der Luft vorhanden ist, das einzige Mittel zur sicheren Beseitigung desselben ausschließlich in einer gründlichen Desinfektion des betreffenden Raumes gegeben ist, während Lüftung hierzu in keiner Weise imstande ist (vgl. Bd. I, S. 229).

Gegenüber der kritiklosen Ueberschätzung der Rolle, welche der Ventilation noch immer im großen Publikum, und selbst seitens vieler Aerzte und Gesundheitstechniker, gegenüber der Verhütung der Luftinfektion zugeschrieben wird, muß immer und immer wieder energisch Front gemacht werden. Die Bestrebungen für ausreichende Ventilation sind indirekt von Wert, indem dadurch der Reinlichkeit Vorschub geleistet und einer Ueberfüllung der Wohn- und Krankenzimmer vorgebeugt wird. Nur unter speziellen Umständen, z. B. in gewissen Fabrikbetrieben (Lumpen usw.), wo eine sehr machtvolle Ventilation am Ort der Staubentwickelung selbst einsetzt und den Staub im Augenblick seiner Bildung absaugt und unschädlich macht, vermag dieselbe einen direkten Einfluß gegen staubförmige Infektionsstoffe geltend zu machen.

Die Maßnahmen gegenüber der Tröpfcheninfektion gehören ausschließlich in das Gebiet der individuellen Prophylaxe, und zwar sowohl seitens des die Tröpfchen produzierenden Patienten als auch seitens seiner Umgebung. Im allgemeinen genügt es vollständig (vgl. die grundlegenden Untersuchungen Flügges über die Verbreitung der Tuberkulose), wenn man sich von dem hustenden Patienten auf mindestens Armlänge entfernt hält und während der Hustenanfälle des Patienten den Kopf zur Seite hält, um direktes Angehustetwerden zu vermeiden. Selbst gegenüber einer so hochinfektiösen Krankheit wie Lungenpest erwiesen sich diese einfachen Vorsichtsmaßregeln als recht wirksam; ein weitergehender Schutz für Personen, die dauernd der Infektion ausgesetzt sind (Arzt und Pfleger), läßt sich durch Tragen von Respiratoren erreichen (Schreyer[1]).

II. Verhütung der Infektion vom Boden aus.

Während in früherer Zeit unter dem beherrschenden Einfluß der v. Pettenkoferschen „Bodentheorie“ (vgl. Bd. I, S. 238 ff.) der Boden geradezu als die Hauptaufgabe der Hygiene und Seuchenprophylaxe angesehen wurde, hat die fortschreitende Erkenntnis gelehrt, daß die Beschaffenheit der tieferen Bodenschichten für den Verlauf und die Verbreitung der Infektionskrankheiten geradezu als gleichgültig zu bezeichnen ist (abgesehen von gewissen Fällen bei Grund- und Quellwasserversorgung; vgl. weiter unten!). Die oberflächlichen Bodenschichten kommen für die Seuchenprophylaxe zwar in Betracht, aber auch nicht an sich, sondern nur in bezug auf die dahin gelangten Abfallstoffe und infektiösen Exkrete (vgl. weiter unten). Nur bei zwei Seuchen sind spezielle Maßnahmen gegen hygienisch ungünstige Verhältnisse der Bodenoberfläche möglich, nämlich bei Malariaböden und bei den sog. „Milzbrandweiden“, und zwar in beiden Fällen durch Austrocknung bzw. Verhütung von Ueberschwemmung. Im Grunde genommen ist auch hier eine direkte Einwirkung gegen den Infektionserreger selbst nur bei Milzbrand vorhanden, während bei der Malaria die günstige Wirkung der Bodenaustrocknung sich nicht gegen den Erreger selbst, sondern gegen die ihm als Zwischenwirt dienenden Mücken richtet.

III. Prophylaxe der Trinkwasserinfektionen.

Die Erfahrung der beiden letzten Jahrzehnte hat erwiesen, daß das Trinkwasser einen der wichtigsten Infektionsträger für Cholera, Typhus, Ruhr, Gastrointestinalerkrankungen der Kinder darstellt. Das was die Trinkwasserinfektionen so besonders verhängnisvoll erscheinen läßt, ist das massenhafte explosionsartige Auftreten gehäufter Erkrankungsfälle im Versorgungsbezirk einer infizierten Wasserentnahmestelle (insbesondere bei Cholera!). Mit Rücksicht auf diese prädominierende Rolle des Trinkwassers in der Aetiologie von Cholera und Typhus rechtfertigen sich ganz besonders strenge Maßregeln zur Ueberwachung der Wasserversorgung in Epidemiezeiten. Die Hauptsache ist aber, daß schon in seuchefreier Zeit Vorsorge für eine gute Wasserversorgung getroffen sein muß. Unter allen Umständen ist, wenigstens für Städte und industrielle Distrikte, eine zentrale Wasserversorgung und Wasserreinigung anzustreben; zwar ist auch für den einzelnen eine hygienisch absolut einwandfreie Wasserversorgung und Wasserreinigung im Hause möglich (vgl. weiter unten), jedoch setzt das stets eine gewisse Sorgfalt (und meist auch Ausgaben) von seiten des einzelnen voraus, und darauf wird man sich nie verlassen können, wenn es darauf ankommt, eine ganze Bevölkerung (zumal eine solche mit zahlreichen indolenten und mittellosen Individuen) vor den furchtbaren Gefahren der Trinkwasserverseuchung zu schützen. Für eine zentrale Wasserversorgung kommt in erster Linie Grundwasser in Betracht, indem dasselbe bei dichtem Zustand der über der wasserführenden Schicht lagernden Bodenschichten die größten Garantien betreffs Keimfreiheit bietet (vgl. Bd. I, S. 250 f.).

In jedem Falle, wo es sich um Einrichtung einer zentralen Wasserversorgung handelt, sollte man sich in erster Linie stets nach Grundwasser umsehen und auf andere Bezugsquellen nur dann zurückgreifen, wenn die praktischen Verhältnisse die Beschaffung von Grundwasser nicht gestatten. Die Schwierigkeiten, die das Grundwasser häufig durch seinen Eisen- und Mangangehalt bietet, lassen sich durch Anwendung chemischer Reinigungsmethoden verhältnismäßig eleicht überwinden. Orte mit allzu durchlässigen oberen Bodenschichten, sowie unmittelbare Nähe eines Flußlaufes sind zu vermeiden, da unter diesen Verhältnissen leicht Keime ins Grundwasser gelangen können (vgl.

Bd. I, S. 250f.). Ueber alle diese Verhältnisse ist stets durch vorherige Anlage und mehrmonatliche Bewirtschaftung eines Versuchsbrunnens mit fortlaufender Kontrolle des Wassers, sowohl bezüglich der quantitativen Verhältnisse, wie auch des chemischen und bakteriologischen Verhaltens, volle Klarheit zu schaffen. Für den einzelnen Haushalt läßt sich das Grundwasser nutzbar machen durch Erschließung von Brunnen. Vgl. über Kesselbrunnen und die ihnen anhaftenden Mängel, sowie über die hygienisch durchaus einwandfreien Röhren- oder Abyssinierbrunnen Bd. I, S. 251, über die Grundsätze zur Begutachtung von Brunnen ebenda S. 253. Uebrigens kann ein vorhandener Kesselbrunnen leicht in einen Röhrenbrunnen umgewandelt werden, indem man den Brunnenschacht (nach vorhergegangenem starken Abpumpen und event. Desinfektion!) mit einwandfreiem Material (unten Kies, oben Sand und Erde) auffüllt und wasserdicht abdeckt. — Ueber Versuche, künstliches Grundwasser durch Berieselung von Wiesen mit Oberflächenwasser und Wiedergewinnung desselben durch Sickergallerien usw. zu gewinnen, vgl. bei Laser[1a]; dieses Verfahren hat sich bis jetzt im Großen noch nicht bewährt.

Quellwasser ist genau wie Grundwasser zu beurteilen; jedoch ist gerade hier, mit Rücksicht auf mehrfache üble Erfahrungen der letzten Zeit (Gärtner[2]), peinlich darauf zu achten, daß im Niederschlagsgebiet die oberen Bodenschichten undurchlässig sind und daß dasselbe von allen eventuell in Betracht kommenden Infektionsquellen (gedüngten Feldern und Gärten, menschlichen Niederlassungen) völlig freigehalten bleibt. Falls nicht absolute Garantien in dieser Hinsicht gegeben sind, so empfiehlt sich die Einrichtung einer fortlaufenden bakteriologischen Kontrolle; vgl. z. B. über die Verhältnisse in Paris (Bienstock[1b]). Talsperrenwasser ist je nach den örtlichen Bedingungen verschieden zu beurteilen. Sind alle verunreinigenden Momente aus dem Niederschlagsgebiet ferngehalten, ist man ferner sicher, daß die Zuflüsse zur Talsperre bei ihrem Eintritt in dieselbe immer und unter allen Umständen, z. B. auch zur Zeit der Schneeschmelze, von durchaus einwandfreier Beschaffenheit und nicht etwa selbst schon vorher der Infektion ausgesetzt sind, ist endlich das Staubecken selbst vor jeder Verunreinigung (Baden!) sicher geschützt, so kann man das Talsperrenwasser genau wie Quellwasser beurteilen und von einer weiteren Reinigung absehen (vgl. z. B. Kruses[2a] Untersuchungen an der Remscheider Talsperre). Sind dagegen diese Bedingungen nur unvollkommen erfüllt, so ist das Talsperrenwasser als Oberflächenwasser anzusehen und wie dieses grundsätzlich einer bakteriologisch wirksamen Reinigung zu unterziehen.

Zur Reinigung des Oberflächenwassers für hygienische Gewerbe, insbesondere zum Gebrauch als Trinkwasser, kommen verschiedene Methoden in Betracht, von denen jedoch nur sehr wenige sich für den Großbetrieb eignen.

a) Das einfachste und radikalste Mittel, um Wasser von sämtlichen darin enthaltenen Infektionserregern zu befreien, ist das Abkochen; für den Haushalt, und ganz besonders in Epidemiezeiten, bleibt dies das beste Mittel zur Sterilisation des Wassers. Auch ist die beste Regel individueller Prophylaxe in bezug auf das Trinkwasser die, Wasser von nicht absolut einwandfreier Beschaffenheit und Provenienz nur in gekochtem Zustande zu genießen.

Die früher gegen den Gebrauch gekochten Wassers erhobenen Bedenken sind durchaus hinfällig (Bizzozero[3]); selbst nach jahrelangem ununterbrochenen Gebrauch treten, wie Verfasser aus eigener Erfahrung bestätigen kann, keinerlei Gesundheitsstörungen auf. Es genügt ein ganz kurzes Aufkochen, da alle für

den Menschen praktisch in Betracht kommenden Infektionserreger schon bei Temperaturen von ca. 60° in wenigen Minuten, und bei 100° geradezu augenblicklich getötet werden. Ein Uebelstand bleibt, daß das zum Siedepunkt erhitzte und der spontanen Abkühlung überlassene Wasser hierzu einer langen Zeit bedarf, während der es (besonders bei offenem Stehen oder durch Manipulieren) erneuter Infektion ausgesetzt ist. Diesem Uebelstand ist durch besondere Wasserkochapparate (System W. v. Siemens) abgeholfen, in denen das heiße abgekochte Wasser durch das gegenströmende kalte Rohwasser gekühlt wird; gleichzeitig resultiert durch die Vorwärmung des letzteren eine bedeutende Heizersparnis; hygienisch arbeiten diese Apparate durchaus einwandfrei (Schultz[4], Rubner & Davids[5], Schüder & Proskauer[6], letztere Versuche mit einem fahrbaren Apparat). In neuerer Zeit ist ein kleiner Apparat (Lepage) speziell für einzelne Haushaltungen angegeben, der auf demselben Prinzip beruht, dabei aber noch die zweckmäßige Neuerung aufweist, daß die Heizquelle (Spirituslampe) gleichzeitig auch ausschließlich die Fortbewegung des Wassers im Apparate bewirkt (durch Ueberdrücken des Wassers aus dem Heizkesselchen mittels Siphon); mit dem Erlöschen der Heizquelle kommt auch augenblicklich der Zufluß zum Stehen, so daß ein Durchpassieren ungekochten Wassers während einer Unterbrechung des Siedens (ein Uebelstand, der bei manchen älteren Systemen zu fürchten war) unmöglich geworden ist. Verfasser hat bei eigenen Untersuchungen ausgezeichnete Resultate erhalten.

Der Vollständigkeit halber sei noch die Gewinnung von keimfreiem Trinkwasser durch Destillation zu nennen, die allerdings wohl nur bei Meerwasser in Betracht kommt; in der ägyptischen Pilgerquarantänestation El Tor ist eine solche Anlage für den Tagesbedarf von 20000 Personen ausreichend vorhanden. Im allgemeinen aber eignet sich die Trinkwassersterilisierung durch Erhitzen nicht für den Großbetrieb, weil zu kostspielig.

b) Sterilisation auf chemischem Wege. Die ersten Versuche in dieser Hinsicht gingen davon aus, daß es möglich ist, durch Zusatz gewisser Chemikalien zu trübem Wasser Niederschlagsbildung und Klärung zu erzielen.

In der Tat erhielten V. & A. Babes[7], Burlureaux[8], Frankland[9] durch Präzipitation mit Alaun, Aetzkalk, Eisensulfat, Eisenschwamm, Kreide, Kohlenpulver usw. sehr beachtenswerte Verminderung der Keime, angeblich bei einigen Mitteln zuweilen auch vollständige Sterilisierung — bei Anwendung der Chemikalien in Dosen, die einer Verwendung als Trinkwasser nicht im Wege gestanden wären. Doch zeigte schon Teich[10], daß nach der anfänglichen Verminderung der Keime nachträglich wieder eine Vermehrung stattfindet und daß der Effekt der chemischen Behandlung (0,3 g Alaun pro Liter Wasser) Typhusbacillen gegenüber durchaus unzuverlässig war. Plagge & Schumburg[11] erwiesen, daß Cholerabacillen durch 0,3 Prom., Typhusbacillen bei 1,2 Prom. Alaun binnen 26 Stunden im Spreewasser abgetötet wurden; die entsprechenden Werte für Kaliumpermanganat waren gar nur 0,002 Prom. und 0,013 Prom. Jedoch handelte es sich um filtrierte Bakterienaufschwemmungen; im Innern dickerer bakterienhaltiger Klümpchen bleiben die Keime lebend, desgleichen im Innern der durch Kalk (0,5 Prom.) ausgefällten Niederschlagsflocken, obgleich das darüberstehende Wasser selbst sich als bakterienfrei erwies. Auch hängt offenbar der Effekt sehr von der Beschaffenheit des Wassers ab; in sehr trübem tonhaltigen Wasser (z. B. Nilwasser) wird das Permanganat an die Tonteilchen gebunden, und der Sterilisationseffekt wird dementsprechend verringert. Zum großen Teile sind die vermeintlichen Sterilisationseffekte durch präzipitierende Mittel jedenfalls nur scheinbare und beruhen nur auf mechanischer Einschließung und Ausfällung in und mit dem entstehenden Sediment.

Günstigere Resultate ergaben die Versuche mit den (stark bakteriziden) Halogenen; Zusammenfassung der Literatur siehe bei Schüder[10a] und Hetsch[11a].

Traube[12] beobachtete zuerst vollständige Sterilisierung (wenigstens der vegetativen Formen) durch zweistündige Einwirkung von 0,0043 Prom. Chlorkalk (entsprechend 0,001 Prom. Cl) und nachträgliche Bindung des nichtver-

brauchten Chlor mittels 0,002 Prom. Natriumsulfit. Jedoch zeigten LODE[13] und BASSENGE[14], daß diese ursprünglich von TRAUBE angegebene Dosis nicht ausreichend sei; um in sehr stark verunreinigtem Wasser binnen 10 Minuten vollständige Abtötung der vegetativen Keime zu erreichen, war ein Zusatz von 0,15 Prom. Chlorkalk erforderlich; die Ausfällung erfolgt nach BASSENGE besser und vollständiger durch doppelschwefligsauren Kalk. Um die nach der Neutralisation entstehende unappetitliche Trübung des Wassers zu beseitigen, setzte LODE[13b] mit gutem Erfolge zwischen der Chlorkalkbehandlung und der Bindung des überschüssigen Chlors Salzsäure zu. LODE[13b] vermochte mit seiner Methode selbst große Wassermengen (z. B. ein Schwimmbad von 150 cbm Inhalt!) zu sterilisieren. BABUCKE[15] bewies endlich, daß auch in typhusinfizierten Badewässern, die feste Faecespartikelchen enthalten, selbst im Innern dieser Partikeln, eine sichere Abtötung aller vegetativen Formen binnen $^1/_2$ Stunde zu erreichen war, wenn man die Chlorkalkdosis auf 1 g pro Liter erhöhte; unter diesen Umständen kostet die Desinfektion eines Vollbades (200 Liter) nicht ganz 4 Pfg.*). HÜNERMANN & TEITER[16a] empfehlen zur Trinkwasserdesinfektion mittels Chlor das Natriumhypochlorit (im Handel gelöst als Eau de Lavarraque); durch eine Dosis von 0,04 Prom. Chlor sollten Cholera- und Typhusbacillen binnen 10 Minuten abgetötet werden; in Harn- oder Faecesaufschwemmungen jedoch traten Mißerfolge infolge von Bindung des Chlors seitens der organischen Substanzen ein. Vor allem aber wiesen SCHÜDER[17] und RABS[18] nach, daß es sich fast stets nur um eine (zwar sehr erhebliche) Verminderung, nicht aber um eine sichere vollständige Abtötung handelt, indem bei Aussaat größerer Wassermengen (und insbesondere bei Anwendung von Anreicherungsverfahren) in dem (nach den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden mit Verwendung geringer Aussaatmengen scheinbar keimfreien) Wasser doch noch vereinzelte pathogene Keime nachweisbar blieben; nach RABS gelang völlige Sterilisierung mit dem HÜNERMANN & DEITERschen Verfahren bei einer Einwirkung von 30 Minuten. In Nordamerika werden Hypochlorite und Chlorkalk im großen mit Erfolg zur Trinkwasserreinigung angewendet[18a] (zit. nach SPITTA, S. 109).

Mit Rücksicht auf die der Chlordesinfektion anhaftenden Mängel, insbesondere die Unmöglichkeit einer genauen Dosierung (infolge Abnahme des Chlorgehalts beim Lagern der verwendeten Präparate), führte SCHUMBURG das Brom zu gleichem Zwecke ein; seine Versuche mit Wasser, das durch Zusatz von Kulturaufschwemmungen von Cholera- und Typhusbacillen künstlich infiziert war (wobei jedoch durch vorgängige Filtration durch gehärtete Papierfilter Anwesenheit irgendwelcher größerer Partikeln in dem zu sterilisierenden Wasser ausgeschlossen war) ergaben, daß die Keime durch eine 5 Minuten lang dauernde Einwirkung von 0,06 g Brom pro Liter Wasser mit Sicherheit abgetötet waren. Das Brom wurde in Form einer genau dosierten (eventuell in Glasröhrchen eingeschmolzenen) Brom-Bromkalilösung angewandt und das überschüssige Brom nach Beendigung der Sterilisation durch 0,2 ccm einer 9-proz. Ammoniaklösung unschädlich gemacht. Später wurde die Neutralisation in praktischerer Form durch ein Gemisch von Natrium sulfurosum und Natrium carbonicum (in Tablettenform genau dosiert) bewirkt (PLAGGE[20], PLAGGE & SCHUMBURG[11]). Die geringen Mengen von Bromsalzen, die im Wasser nach der Sterilisation verbleiben, verleihen dem Wasser einen leicht laugenhaften (an abgestandenes Selterswasser erinnernden) Geschmack, sind aber selbst bei längerem Gebrauch eines solchen Trinkwassers durchaus unbedenklich. Sehr wesentlich ist energisches Umrühren des Wassers während der Sterilisierung, da sich sonst das spezifisch schwerere Brom zu Boden senkt und der gewünschte Effekt ausbleibt (PFUHL[21]). Durch hohen Härtegrad oder starken Gehalt an organischen Substanzen wird, infolge von Bindung des Broms, der Sterilisationseffekt beeinträchtigt; in diesem Falle ist so viel Brom zuzusetzen, daß das zu sterilisierende Wasser während 2—3 Minuten eine deutliche Gelbfärbung aufweist. Gegenüber diesen günstigen Erfolgen, denen noch die Versuche von KAESS[22], BALLNER[23] und TESTI[24] anzuschließen wären, stehen jedoch die ungünstigen Resultate der praktischen Versuche von MORGENROTH & WEIGT[25]

---

*) Ueber Desinfektion von Badewasser vgl. auch bei NIGLAND[15a] und FORSTER[16], die eine vollständige Abtötung von Cholerabacillen (allerdings in recht reinem Leitungswasser) durch Sublimat schon bei einer Verdünnung von 1:30 Millionen beobachteten und daher das Sublimat zu gedachtem Zwecke empfehlen.

gelegentlich der Chinaexpedition, sowie vor allem der sorgfältigen Nachprüfungen durch Schüder[26]. Letzterer Autor ermittelte (durch Anwendung des Peptonwasser-Anreicherungsverfahrens für Cholerabacillen und durch Aussaat größerer Mengen des „sterilisierten" Wassers), daß das Schumburgsche Wasserreinigungsverfahren mittels Brom nur eine (zwar sehr erhebliche) Verminderung, nicht aber eine vollständige sichere Beseitigung der pathogenen Keime bewirkt; zudem ist für die Praxis ganz besonders bedenklich, daß die im Innern kleinster Kulturbröckelchen enthaltenen Keime, wie auch Schumburg und Pfuhl selbst zugeben, nicht abgetötet werden; es ist aber keineswegs ausgeschlossen, daß sich in infiziertem Wasser derartige kleine infizierte Partikel (z. B. aus Faeces) finden. Vgl. auch die Polemik zwischen den beteiligten Autoren (Pfuhl, Schumburg, Schüder[27]), sowie die ebenfalls ungünstigen Resultate von Engels; jedenfalls wird man hiernach das Schumburgsche Verfahren der Wasserreinigung nicht als für die Praxis genügend zuverlässig betrachten können. — Jod ist in den für die Praxis möglichen Konzentrationen ganz unbrauchbar zur Trinkwassersterilisierung (Kaess[22]). Unter den Fluorsalzen ist das Fluorsilber („Tachyol") zur Trinkwasserdesinfektion vorgeschlagen worden; zitiert nach Hetsch[11a].

Wasserstoffsuperoxyd bewirkt nach Altehöfer[28] und Traugott[29] sichere Sterilisierung des Trinkwassers (wobei allerdings der Gehalt an organischen Substanzen nicht allzu groß sein durfte), und insbesondere vollständige Abtötung der zugesetzten Typhus- und Cholerabacillen, in 1-proz. Lösung binnen 24 Stunden. Derselbe Effekt tritt bei Verwendung von Natriumsuperoxyd nach Blatz[30] schon in 1-prom. Lösung bei Einwirkung von 3 Stunden gegenüber Cholera-, 6 Stunden gegenüber Typhusbacillen ein; als Geschmackscorrigens dient ein nachträglicher kleiner Zusatz von Zitronensäure. Noch günstigere Resultate ergaben die neueren Versuche von Reichel[29a], Croner[29b] und Hetsch[11a] mit Wasserstoffsuperoxyd und Magnesiumsuperoxyd; nach Hetsch genügt 0,15 Perhydrol zu einem Liter Wasser zugesetzt zur Abtötung von Typhusbacillen binnen 20 Minuten. Auch hier wären aber jedenfalls Nachprüfungen mit Anwendung von Anreicherungsverfahren (vgl. bei Schüder[26]) dringend zu empfehlen.

Als einzige Methode einer Trinkwassersterilisation auf chemischem Wege, die wirklich zuverlässige Resultate ergibt und dabei auch für den Großbetrieb (städtische Wasserwerke) anwendbar ist, läßt sich bis jetzt nur die Sterilisation mittels Ozon bezeichnen. Schon 1891 hat Ohlmüller[31] durch Laboratoriumsversuche nachgewiesen, daß Cholera- und Typhusbacillen im Wasser durch Ozon sicher und vollständig abgetötet werden, vorausgesetzt, daß der Gehalt an organischer Substanz nicht allzu hoch war. Durch Versuche im großen wurde dann durch van Ermengem[32] in Holland und Calmette[33] am Wasserwerk in Lille mittelst vervollkommneter Apparate (Systeme von Tindal, Abraham & Marmier, wobei insbesondere mittels starker Abkühlung der Elektroden sehr viel höhere Spannungen und Ozonkonzentrationen erreicht wurden) gezeigt, daß auch bei sehr stark verunreinigtem Wasser sichere Sterilisation (mit Ausnahme vereinzelter sehr widerstandsfähiger Sporen) erreicht werden kann. Endlich wurde dann durch Siemens & Halske (vgl. Weyl[34], Erlwein[35]) die Trinkwasserreinigung mit Ozon so vervollkommnet, daß selbst ein sowohl in chemischer als bakteriologischer Hinsicht außerordentlich stark verunreinigtes Oberflächenwasser (nach vorgängiger Befreiung von suspendierten Stoffen mittels Schnellfilter) mit Sicherheit sterilisiert werden kann. Von ganz besonderer praktischer Bedeutung ist, daß auch Typhus-, Ruhr- und Cholerabacillen, die dem Wasser in ungeheurer Menge zugesetzt waren (und zwar nicht etwa nur in Laboratoriumsversuchen, sondern auch in einer großen Versuchsanlage), stets mit Sicherheit abgetötet wurden (Ohlmüller & Prall[36], Schüder & Proskauer[37]).

Nur muß eine möglichst innige Berührung jedes Wasserteilchens mit dem Ozon gewährleistet werden; so fanden SCHÜDER & PROSKAUER[37], daß bei sehr grobkörniger Packung des Sterilisationsturmes (in dem das Wasser von oben herabrieselt, der von unten eingeblasenen ozonhaltigen Luft entgegen, — bei Durchlauf von 1 cbm Wasser in 9 Minuten, und 25 cbm Luft von 3,4—4 g Ozongehalt pro Kubikmeter in 1 Stunde), die Sterilisation unsicher wurde, während sie bei feinkörniger Packung vollständig war. — Bericht über die Anwendung des Ozonverfahrens im Großbetrieb (z. B. in Paderborn)) vgl. bei ERLWEIN[35a] und IMBEAUX[35b]; die Resultate sind durchweg günstig. Ferner sind auch Apparate zur Ozonisierung kleinerer Wassermengen für den einzelnen Haushalt angegeben, die von dem elektrischen Strom einer gewöhnlichen Lichtleitung gespeist werden können (vgl. bei IMBEAUX[35b]); auch für diese kleineren Apparate ergab die bakteriologische Prüfung durchaus günstige Resultate (M. NEISSER[36a]). — Endlich sei hier noch der Apparate zur Sterilisation des Trinkwassers durch ultraviolettes Licht gedacht, die gleichfalls sehr brauchbare Resultate ergaben.

c) Wasserreinigung durch Filtration. — Auf die unzähligen verschiedenen Filter, die zur Reinigung des Trinkwassers schon vorgeschlagen worden sind (mit Verwendung der verschiedensten Materialien, als Kohle, Eisenschwamm, Holz, Papier, Cellulose, Kunststein, Asbest, Ton, Porzellan, Kieselgur), kann hier natürlich im einzelnen nicht eingegangen werden; vgl. die Uebersichten von PLAGGE[38], WOODHEAD & CARTWRIGHT WOOD[39]. Als wirklich praktisch brauchbar haben sich die CHAMBERLANDschen Filter (aus Porzellanerde) und die BERKEFELD-NORDTMEYERschen Filter (aus Infusorienerde) bewährt; das letztere bietet den Vorteil weit größerer quantitativer Ergiebigkeit. Vgl. über günstige Resultate mit dem Berkefeld-Filter die Versuche von BITTER[40], LÜBBERT[41], PROSCHNIK[42]. Aber auch die Berkefeld-Filter werden, ebenso wie die Chamberland-Filter (KÜBLER[43]), schon nach wenigen Tagen durchwachsen (KIRCHNER[44], WEYL[45], JOLIN[46]); zwar behauptete GRUBER[47], daß sich bei ununterbrochenem Betrieb mit häufiger mechanischer Reinigung der Filteroberfläche und bei niedrigerer Außentemperatur das Durchwachsen lange Zeit hinausschieben lasse; auch fand SCHÖFER[48], daß pathogene Keime, die im Wasser nicht die für ihre Vermehrung erforderlichen Bedingungen, insbesondere nicht einen gewissen Gehalt an Nährstoffen finden, nicht durchwachsen; jedoch erfolgt das Durchwachsen bei künstlichem Zusatz von Nährmaterial. Jedenfalls muß man KIRCHNER unbedingt beistimmen, wenn er — mit Rücksicht darauf, daß die Berkefeld-Filter nur während weniger Tage ein keimfreies Filtrat geben, und demgemäß häufig sterilisiert werden müssen (durch allmähliches Erwärmen und Auskochen der Filterkerze in Wasser!), sowie mit Rücksicht auf die Brüchigkeit des Filtermaterials (das bei dem häufigen Manipulieren und Reinigen leicht kleine Sprünge bekommt und damit für Bakterien durchlässig wird) — diese und ähnliche Filter als für den Großbetrieb unverwendbar bezeichnet. Im einzelnen Haushalt, sowie auch zur Wasserversorgung einzelner Bevölkerungsgruppen (Kasernen), auch als öffentliche Zapfstellen (Druckständer an einer Wasserleitung) können diese Filter zweckmäßig verwendet werden, jedoch nur unter der Voraussetzung einer peinlich genauen Bedienung und Kontrolle.

Für städtische Wasserversorgungen ist unter allen Filtersystemen einzig und allein die Sandfiltration brauchbar. Obgleich dieses Verfahren rein empirisch schon seit mehreren Jahrzehnten, besonders in England, zur Klärung des Trinkwassers angewendet worden war, wurden doch die Gesetze seiner hygienischen Wirksamkeit erst durch die grundlegenden Untersuchungen PIEFKES[49] in rationeller Weise begründet.

Vor allem ergab sich, daß die eigentliche filtrierende Wirkung (die Bakterienretention) nicht dem Sande als solchem zukommt, sondern einem auf der Oberfläche der Sandschicht im Laufe der Filtration selbst entstehenden Häutchen, das sich durch Verschleimung und Verfilzung des Sandes durch die Sinkstoffe, Bakterien und Algen des Rohwassers bildet. Diese Verschleimung des Sandes setzt sich nach unten zu in sehr rasch abnehmender Intensität fort und ist schon wenige Zentimeter unterhalb der Oberfläche kaum noch wahr-

nehmbar; parallel hiermit geht die Bakterienretention, die sich fast ausschließlich an der Oberfläche und in den unmittelbar darunter liegenden Sandschichten vollzieht; immerhin ist die Dicke der gesamten Sandschicht nicht ganz bedeutungslos für den Effekt der Filtration (Reinsch[50], Kruse[50a]), weshalb man auch unter ein gewisses Minimum der Dicke (30 cm) nicht herabgeht. Alles kommt also auf die richtige Bildung und intakte Konservierung der oberflächlichen Filterhaut an; daher ist der bakteriologische Effekt des Filters ganz ungünstig im Anfang der Arbeitsperiode, wo die Filterhaut noch sehr ungenügend ausgebildet ist: entsprechend steigt die Wirksamkeit des Filters mit zunehmendem Alter, indem sich die oberflächliche Deckschicht mehr und mehr verdickt, bis schließlich dadurch die Widerstände im Filterkörper immer größer werden und damit der auf dem Filter lastende Druck dem intakten Bestand der Filterhaut gefährlich wird. Conditio sine qua non für die normale Ausbildung und Erhaltung der filtrierenden Deckschicht ist endlich, daß das Filter absolut gleichmäßig arbeitet (wofür besondere automatisch wirkende Reguliervorrichtungen vorgesehen sind) und daß die Geschwindigkeit der Filtration nicht über 100 mm pro Stunde (d. h. eine Tageslieferung von 2,4 cbm pro 1 qm Filterfläche hinausgeht. Jede Unregelmäßigkeit, sowie jede ungehörige Erhöhung der Filtergeschwindigkeit und des Filterdrucks beeinträchtigt oder zerstört sogar (Risse, Sprünge!) die filtrierende Deckschicht und jede solche Störung kommt sofort in einer Erhöhung der Keimzahl des Filtrats zum Ausdruck (Reinsch[50]).

Wichtig ist vor allem, daß das Sandfilter, auch unter den günstigsten Bedingungen, nie absolut keimdicht arbeitet, sondern einen gewissen Bruchteil der spezifischen Keime des Rohwassers (auch für künstlich zugesetzte Typhus- und Cholerabacillen nachgewiesen) durchläßt (C. Fränkel[51a], C. Fränkel & Piefke[52b], Kabrhel[53]). Immerhin ist bei geordnetem sorgfältig überwachten Betriebe die Reduktion der Bakterien des Rohwassers eine so erhebliche (bis etwa 1:3000), daß die Sandfilter einen sehr wirksamen Schutz gegen Epidemien zu gewähren vermögen; besonders hat sich das gezeigt gelegentlich der großen Hamburgen Choleraepidemie vom Jahre 1892, wo das unmittelbar benachbarte Altona, dank seiner sorgfältig überwachten Trinkwasserreinigung durch Sandfilter, fast ganz verschont blieb und wo die Grenzlinie, welche die Wasserversorgungsbezirke der beiden (sonst gänzlich ineinander übergehenden) Städte scheidet, gleichzeitig eine fast unüberschreitbare Schranke gegen die Cholera darstellte. Andererseits können Störungen oder Unregelmäßigkeiten des Filterbetriebs, besonders in Zeiten drohender Epidemie, die verhängnisvollsten Folgen nach sich ziehen, und schon mehrfach ist es gelungen, epidemische Ausbrüche von Cholera oder Typhus auf solche Unregelmäßigkeiten mit unzweifelhafter Gewißheit zurückzuführen (R. Koch[54], C. Fränkel[51b], C. Fränkel & Piefke[52b], Proskauer[55]; vgl. auch über die Erfahrungen bei der großen Typhusepidemie in Gelsenkirchen[55a] und neuerdings bei der Cholera in St. Petersburg [Blumenthal]). Hieraus ergibt sich die absolute Notwendigkeit einer dauernden sorgfältigen Kontrolle der Sandfiltration, auch in epidemiefreien Zeiten; vgl. über die Grundsätze dieser Kontrolle bei R. Koch[54] und das amtliche Rundschreiben[56] des deutschen Reichskanzlers. Diese Vorschriften lassen sich im wesentlichen in folgenden Punkten zusammenfassen: Tägliche bakteriologische Untersuchung des Reinwasserablaufs jedes einzelnen Filters, wobei das zulässige Maximum des Bakteriengehalts auf 100 pro ccm normiert ist; bei jeder bakteriologisch festgestellten Störung, sowie in den ersten Tagen nach der Reinigung (solange noch keine genügend wirksame Filterdecke gebildet ist) muß das betreffende Filter ausgeschaltet werden; Normierung der Filtergeschwindigkeit

auf höchstens 100 mm pro Stunde, des Filterdrucks auf höchstens 80 cm Wassersäule, der filtrierenden Sandschicht auf mindestens 30 cm Höhe. Die Festsetzung der Ziffer von 100 (in Gelatine, bei Zählung mit bloßem Auge, nicht mit dem Mikroskop) entwickelungsfähigen Keimen pro cm als höchster zulässiger Norm, ist natürlich bis zu einem gewissen Grade willkürlich; auch stammt ja ein großer Teil dieser Keime gar nicht aus dem Rohwasser, sondern aus den unteren Schichten des Filters selbst; immerhin hat die Erfahrung an einer großen Zahl von Wasserwerken gezeigt (PANNWITZ[57]), daß diese Ziffer als Indikator gut gewählt ist.

Zwei Uebelstände haften aber prinzipiell selbst dem bestkontrollierten Betrieb von Sandfiltern an: erstens die schon erwähnte Tatsache, daß das Sandfilter nur eine relative, nicht aber eine absolute, Zurückhaltung der Keime des Rohwassers gewährleistet; — zweitens, was viel gravierender ist, der Umstand, daß das Filter bei der Reinigung mit zahlreichen Arbeitern in Berührung kommt, die in das Filterbett hineinsteigen, um daselbst die oberste Schlammschicht zu entfernen; hierbei ist eine Verunreinigung des Filters durch Infektionsstoffe, selbst bei strengster Kontrolle, kaum mit Sicherheit zu vermeiden und insbesondere in Epidemiezeiten zu fürchten (typhusbacillenhaltiger Harn bei Rekonvaleszenten von Typhus!). — Was den ersten Punkt anbetrifft, so hat man sich zunächst bemüht, von vornherein bei der Auswahl des Rohwassers vorsichtig zu sein und die Schöpfstelle an einen vor Infektion möglichst geschützten Ort zu verlegen (vgl. über die dauernden Maßnahmen zum Schutz des Rohwassers der Londoner Wasserwerke bei NOCHT[67]), oder das Rohwasser durch Sedimentierung in geräumigen Klärbassins von einem Teil seiner Sinkstoffe zu befreien. Ferner hat GÖTZE[59] mit sehr beachtenswertem Erfolge in Bremen das System der doppelten Filtration eingeführt, wobei das einmal filtrierte Wasser in einem zweiten Filter einer nochmaligen Filtration unterworfen wird und dabei natürlich die Chancen eines Durchtritts von Keimen vom Rohwasser ins Reinwasser ganz außerordentlich vermindert werden; auch erfordert die Einrichtung des Systems der doppelten Filtration keineswegs Verdoppelung der ganzen Anlage, indem erstens in den Vorfiltern größere Filtriergeschwindigkeiten angewendet werden können und zweitens die doppelte Filtration in erster Linie auch nur für diejenigen Filter in Betracht kommt, die ein nicht ganz zuverlässiges Produkt liefern, insbesondere in den ersten Tagen nach der Reinigung; auch läßt sich das System der doppelten Filtration mittelst einfacher Vorrichtungen an jedem vorhandenen Filterwerk anbringen. In dem System von PUECH-CHABAL, das insbesondere in Frankreich, sowie auch in Magdeburg eingeführt ist, ist man sogar zu einer mehrfachen Filtration übergegangen; wie es scheint, mit recht gutem Erfolge (IMBEAUX & HAZEN[60], KÖHLER[61], DIECKMANN[62]). — Endlich ist der Versuche zu gedenken, durch Erzeugung feinflockiger Niederschläge im Rohwasser auf dem Filter eine künstliche Deckenbildung hervorzurufen und dadurch das Filter von Anfang an leistungsfähiger und zuverlässiger zu machen; unter Umständen ist eine solche chemische Vorbehandlung und künstliche Deckenbildung sogar ganz unentbehrlich, nämlich bei Wässern, die infolge der in ihnen suspendiert enthaltenen überaus feinen Tonteilchen überhaupt nicht zur spontanen Sedimentierung und Bildung einer Filterdecke tendieren, z. B. beim Nilwasser; hier leistet das BITTERsche Permanganatverfahren (1 g $KMnO_4$ auf 1 cbm Rohwasser mit 24-stündiger Sedimentierung) gute Dienste (BITTER & GOTSCHLICH[63]). — Eine Abhilfe für den zweiten oben angeführten Uebelstand des Sandfiltersystems, betr. die Möglichkeit einer Infektion seitens der Arbeiter bei der Filterreinigung, hat sich bei diesem System noch nicht gefunden; Vorschläge einer mechanischen Abhebung der Filterdecke ohne direktes Eingreifen menschlicher Arbeitskraft haben sich im großen bei den alten Sandfiletrn noch nicht bewähren können.

Ueber die FISCHERschen Sandplattenfilter (bestehend aus porösem Kunststein), bei denen die Reinigung wie mechanisch, durch Umkehren des Stromes erfolgt, und die auch im Großen praktische Verwendung gefunden haben (Wormser Wasserwerk), liegen zwar günstige Berichte aus der Praxis vor; doch zeigte C. FRÄNKEL[68] durch Versuche mit spezifischen Keimen, daß ihre Retentionsfähigkeit ganz erheblich hinter der des alten Sandfilters zurücksteht.

Dagegen scheint das Erfordernis der rein mechanischen Reinigung, ohne jedes direkte Eingreifen von Menschenhand, in vollständig zufriedenstellender Weise gelöst durch das System der sog. amerikanischen oder Schnellfilter. Das Prinzip derselben besteht darin, daß durch Zusatz eines „koagulierenden Mittels" (20—30 g Aluminiumsulfat pro 1 cbm Rohrwasser) die im Rohrwasser schwebenden, und an sich wenig oder gar nicht zur Sedimentierung tendierenden feinsten Tonteilchen zu Flocken zusammengeballt werden, und dadurch einerseits rasch eine überaus widerstandsfähige filtrierende Decke gebildet, andererseits das Rohwasser sehr energisch vorgeklärt wird; beide Momente vereint, erlauben die Anwendung von sehr hohen Filtriergeschwindigkeiten (4000 bis 5000 mm pro Stunde), wie man sie früher, solange man ausschließlich mit den — viel schwächer wirksamen und dabei sehr empfindlichen — natürlichen, ohne Anwendung von Koagulantien zustandekommenden Filterdecken operierte, schlechthin für unzulässig halten mußte; dadurch aber wird die Oberfläche der Filter im Verhältnis von 1:40—50 verkleinert und damit die Möglichkeit einer rein mechanischen Reinigung (mittels Rührwerk und Umkehrung des Wasserstroms!) gegeben. Ueber die günstigen Resultate betreffs Klärungseffekt und mechanische Verhältnisse waren sich schon frühere Untersucher einig, vgl. Imbeaux [66] und das Sammelreferat im Gesundheits-Ingenieur [65], 1900); Untersuchungen von Bitter & Gotschlich [63] in Alexandrien wiesen außerdem nach, daß auch vom Standpunkt der Zurückhaltung spezifischer Keime des Rohwassers das amerikanische System dem alten Sandfilter durchaus ebenbürtig ist. Nicht ganz so günstige bakteriologische Resultate hatte Friedberger [64], offenbar kommt viel auf die Beschaffenheit des Rohwassers an.

IV. Die Beseitigung der Abfallstoffe

ist dasjenige Gebiet der öffentlichen Gesundheitspflege und Seuchenprophylaxe, auf dem zuerst (in England schon seit über 50 Jahren) ein systematisches aktives Vorgehen der Behörden und Kommunen stattgefunden hat, und zwar mit großen praktischen Erfolgen, wie sie sich in der statistisch festgestellten Verbesserung der Mortalitätsverhältnisse und insbesondere in der starken Abnahme der Typhusfrequenz (vgl. Literatur bei v. Fodor „Der Boden" in Th. Weyls Handbuch der Hygiene, Bd. I, Jena 1894) dokumentieren.

Die theoretischen Anschauungen, von denen man in „vorbakterieller" Zeit bei diesen Bestrebungen ausging, waren allerdings zum Teil irrige, insofern als man — entsprechend den damaligen Vorstellungen über die Entstehung der Infektionskrankheiten durch „Miasmen" — sich hauptsächlich und einseitig gegen die übelriechenden Produkte der Abfallstoffe richtete; haben doch manche Kreise bis heute sich noch nicht von solchen Vorstellungen (Kanalgase usw.!) freizumachen gewußt! Daraus entsprangen dann auch praktische Unzuträglichkeiten und Mißgriffe; insbesondere war die Folge der erwähnten theoretischen Anschauungen, daß man sich zu einseitig mit den Fäkalien beschäftigte und darüber andere Abfallstoffe, die bezüglich Infektiosität mindestens ebenso gefährlich sind (Hauswässer und Hausmüll) mehr oder minder vernachlässigte. Auch waren die älteren Bestrebungen zur Beseitigung der Abfallstoffe wesentlich auf die „Assanierung des Bodens" gerichtet, (entsprechend den damaligen Anschauungen über die spezifische Bedeutung des Bodens für die Entstehung und Verbreitung von Seuchen) — während man andererseits die Verseuchung der öffentlichen Wasserläufe — die doch oft der Trinkwasserversorgung dienen — durch Einleitung von Kloakenwässern sorglos geschehen ließ.

Unter Hinweis auf die in Bd. I, S. 282 gegebenen Darlegungen über das Verhalten pathogener Keime in Abfallstoffen müssen wir Fäkalien, Harn, Hauswässer einerseits (flüssige bzw. halbflüssige Abfallstoffe) und Hausmüll andererseits (trockene Abfallstoffe), weil aus der unmittelbaren Umgebung bzw. aus den Ausscheidungen der Menschen selbst hervorgegangen, als infektionsverdächtig bezeichnen; dagegen sind Straßenkehricht und feuchter Straßenschmutz sowie Regenwasser als unverdächtig anzusehen und bedürfen dementsprechend keiner besonderen Behandlung (allerdings unter der Voraussetzung, daß nicht etwa die menschlichen Abfälle allenthalben auf Straßen und Plätzen verstreut sind, wie z. B. in halb- oder unzivilisierten Ländern, wo dann selbstverständlich auch Straßenkehricht und Straßenwässer als infektionsverdächtig zu gelten haben!).

Zwei Hauptgrundsätze lassen sich allgemein für die Beseitigung der infektionsverdächtigen Abfallstoffe aufstellen: erstens müssen dieselben in ordnungsmäßiger Weise gesammelt werden, damit jede Verstreuung und Ausbreitung von Infektionsmaterial vermieden wird; zweitens müssen dieselben möglichst schnell definitiv in einer Weise untergebracht werden, die jede Gesundheitsschädigung und insbesondere jede Möglichkeit von Infektion sicher ausschließt, oder doch dafür ein Maximum von Garantien bietet. Auf technische Einzelheiten kann hier unmöglich eingegangen werden; vgl. u. a. BEHRING, „Bekämpfung der Infektionskrankheiten" (Hygienischer Teil, bearbeitet von BRIX, PFUHL & NOCHT).

Für die trockenen Abfallstoffe ist das beste Verfahren unstreitig die Verbrennung: über Kehrichtverbrennungsöfen („Destruktoren") vgl. Literatur in TH. WEYLS Handbuch der Hygiene. Das ältere (und leider auf dem europäischen Kontinent noch fast überall angewendete) Verfahren der Kehrichtabfuhr und Verwendung zu Dungzwecken leidet an dem sehr großen hygienischen Uebelstand der Kehrichtabladeplätze, die, wenn auch in großer Entfernung von den Städten angelegt, doch zu zahlreichen Kontakten des Kehrichts mit Lumpensammlern, ja wohl gar zur heimlichen Wiedereinschleppung gerade der am meisten der Infektion verdächtigen Bestandteile des Kehrichts, der Lumpen, in die Städte, Veranlassung geben (vgl. über Lumpen noch weiter unten!).

Außerdem bilden die Kehrichtabladeplätze Stätten für die Ratten und damit für Pestzeiten eine drohende Gefahr. Auf dem platten Lande stehen der Verwendung des Kehrichts und Mists zu Dungzwecken, schon wegen der verhältnismäßig geringen in Betracht kommenden Mengen, keine hygienischen Bedenken entgegen, vorausgesetzt, daß das Material ordnungsgemäß gesammelt und nicht etwa verstreut wird! Für die flüssigen Abgänge (Fäkalien, Harn, Hauswässer) ist das idealste Verfahren der Beseitigung unstreitig die allgemeine Schwemmkanalisation, wie dieselbe in England selbst für die meisten kleineren Orte eingeführt ist. In nicht kanalisierten Orten, sowie auf dem Lande ist die Auffangung von Fäkalien, Harn und Hauswässern in wasserdicht gemauerte Gruben das beste Verfahren und jedenfalls unbedingt der Abfuhr mittels Tonnen vorzuziehen, schon aus dem Grunde, weil beim Tonnensystem in der Regel nur auf Fäkalien und Urin, nicht aber auf die (ebenso gefährlichen) Hauswässer Rücksicht genommen werden kann (um nicht zu große Flüssigkeitsmassen bewältigen zu müssen!); ferner sind auch die Gefahren der Verstreuung infektiösen Materials beim Tonnensystem viel größer als beim Grubensystem, um so mehr als man es bei ersterem stets mit relativ frischen Dejekten zu tun hat, in denen etwaige Infektionserreger sich viel leichter lebensfähig erhalten können als im fauligen Grubeninhalt. Der Inhalt der Gruben oder Tonnen ist landwirtschaftlich (als Dung) zu verwenden. Unter speziellen Verhältnissen können auch Fäkalien und Harn durch Verbrennen zerstört werden („Feuerlatrinen" in Kasernen).

Der Kanalinhalt kann in gewissen Fällen direkt (oder doch nur nach grobmechanischer Reinigung und Beseitigung der Schwimmstoffe) in die Vorflut abgelassen werden. So ist in Seestädten die direkte Einleitung in das Meer ohne Bedenken zu gestatten, vorausgesetzt, daß die Verhältnisse der Strömungen, sowie von Ebbe und Flut, nicht ein massenhaftes Anschwemmen an den Strand

befürchten lassen, ferner, daß keine Außenbänke in der Nähe der Kanalauslässe sich befinden und vor allem, daß die Einleitung wirklich ins offene Meer, nicht in eine enge Bucht oder Hafen erfolgt. So ist auch Binnenstädten in gewissen Fällen die direkte Einleitung ihrer Kanalwässer in einen Fluß zu gestatten, vorausgesetzt, daß die Wassermasse des Flusses (im Verhältnis zu der Masse des einzuleitenden Kanalinhalts) sehr groß, die Strömungsgeschwindigkeit erheblich und eine vollständige Selbstreinigung des Flusses schon innerhalb der Strecke erreicht ist, innerhalb deren das Flußwasser nicht zu Trinkzwecken verwendet wird; diese Bedingungen sind jedoch, wenigstens für große Städte, selten erfüllt. Häufiger ist es möglich, die Einleitung in den Fluß nur zu Zeiten starker Regenfälle, wo der Kanalinhalt außerordentlich verdünnt ist, zu gestatten (Notauslässe der Kanäle).

In den meisten Fällen ist eine Reinigung des Kanalinhalts geboten (vgl. Literatur bei Dunbar[69] und Schmidtmann, Thumm & Reichle[70]). Die Reinigung auf chemischen Wege bietet meist nur eine Klärung, nicht aber eine vollständige Entfernung der organischen Verunreinigungen und noch weniger eine sichere Desinfektion der im Kanalinhalt enthaltenen Keime; eine solche ist (nach Versuchen von Dunbar[69], Dunbar & Zirn[69a], Dunbar & Korn[69b], Schuhmacher[69c], Schwarz[69d]) am besten mit Chlorkalk (in Dosen von etwa 1:5000) möglich; für die allgemeine Anwendung im großen ist das Verfahren zu teuer; doch kann dasselbe für Epidemiezeiten, sowie für gewisse besonders stark infizierte Abwässer (z. B. solche aus Infektionsspitälern) in Betracht kommen. — Dagegen erfüllt die Reinigung der Abwässer mittels Rieselfeldern alle hygienischen Anforderungen; auch ist hundertfältig bewiesen, daß von den Rieselfeldern keine Gesundheitsschädigungen, insbesondere keine Verbreitung von Infektionskrankheiten (Typhus) zu fürchten ist, sofern nur für einwandfreies Trinkwasser für die auf den Rieselfeldern tätigen Arbeiter gesorgt ist; vgl. die Monographie über Rieselfelder nebst Literatur in Th. Weyls Handbuch der Hygiene, Bd. II. — Da für Berieselung geeignetes Terrain nicht in der Umgebung aller Städte zu haben ist, und da zudem auch die Kosten der Rieselfelder oft sehr erhebliche sind, so hat man in neuerer Zeit mit gutem Erfolge versucht, die auf den Rieselfeldern wirksamen Prozesse — die ja wesentlich nicht im Pflanzenwachstum, sondern in der biologischen Tätigkeit der Bodenbakterien beruhen — künstlich nachzuahmen. Hier sind zunächst das amerikanische System der Abwässerreinigung durch intermittierende Filtration in geeignetem, durchlässigem, nicht bebautem Gelände, vor allem aber die neuesten von England ausgegangenen biologischen Verfahren der Abwässerreinigung zu nennen (vgl. über Versuche in England Nocht[67] und Brix[71], über Versuche in Deutschland Schmidtmann[72] und Hesse[73], sowie vor allem die eingehenden Versuche an der Hamburger Versuchsstation durch Dunbar[69 u. 74]. Das Wesentliche der biologischen Reinigung ist eine intermittierende Filtration durch grobporige, zwischen je zwei Füllungen gelüftete, sog. „Oxydations"-Filter (bestehend aus Koks, Ziegelbrocken oder dgl.), in denen durch die Tätigkeit aërober Bakterien eine vollständige geruchlose Verwesung der Fäulnisstoffe erfolgt; in einer anderen Form des biologischen Reinigungsverfahrens (Septic-tank-System) wird vor der Filtration eine Zersetzung der Kanaljauche unter Luftabschluß durch Tätigkeit anaërober Bakterien bewirkt.

Die Maßnahmen zur hygienisch einwandfreien Beseitigung der Abfallstoffe werden gewöhnlich, gemeinsam mit der Trinkwasserversorgung und einigen anderen, hier im Zusammenhang zu besprechenden Bestrebungen als **Assanierung** bezeichnet und gehören in der Tat, auch schon vom Standpunkt der Verwaltungshygiene aus betrachtet, zusammen, indem sich auf diesem Gebiete die Tätigkeit der Lokalbehörden (Kommunen, städtischen Verwaltungen) abzuspielen hat — während andererseits die direkten zur Bekämpfung einer vorhandenen Seuche ergriffenen Maßnahmen meist vom Staate geregelt und ausgeführt werden. Da allerdings die Vorarbeiten und Ausführungen so großer Projekte, wie Trinkwasserversorgung und Abwässerbeseitigung, oft die finanziellen Kräfte des Einzelgemeinwesens übersteigen, so ist es wünschenswert, daß der Staat den Kommunen in diesen Fragen mit Rat und Tat beisteht; vgl. z. B. über die Verhältnisse in England bei Nocht[67], sowie über Staatshilfe in Süddeutschland (in besonders musterhafter Weise in Bayern) bei C. Fränkel[75]; auch in Preußen ist seit 1902 eine staatliche „Versuchs- und Prüfungsanstalt für Wasserversorgung und Abwässerbeseitigung" geschaffen. Außer den beiden soeben genannten Gebieten hygienischer Betätigung gehört zur Assanierung noch insbesondere die Wohnungsfürsorge; vgl. Stuebben, Allgemeine Wohnungshygiene in Bd. IV von Th. Weyls Handbuch der Hygiene, Jena 1899. Die hygienischen Grundsätze auf diesem Gebiete lassen sich in folgendem zusammenfassen: Beseitigung enger winkliger Gassen und Eröffnung großer breiter Straßen und Plätze; Baureglements, durch welche Ueberfüllung und sonstige hygienische Unzuträglichkeiten in den Wohnungen verboten und die Erfüllung der elementarsten hygienischen Vorschriften (Anschluß an Wasserleitung und Kanalisation) gewährleistet wird; Kontrolle dieser Bestimmungen durch amtliche Wohnungsinspektion; Schaffung billiger hygienischer Wohnungen für die arbeitende Bevölkerung; spezielle Fürsorge und Kontrolle über Schlafgängerwesen, Herbergen, Asyle usw.

Viele dieser Bestimmungen richten sich direkt gegen die Entstehung und Verbreitung von Infektionskrankheiten; andere Bestrebungen der Assanierung fördern diesen Zweck in indirekter Weise, indem sie die Bevölkerung zur Reinlichkeit und geordneten Lebensweise erziehen.

Im Anschluß an die Beseitigung der Abfallstoffe sei hier noch kurz des Leichenwesens gedacht. Unter Hinweis auf das Bd. 1, S. 285 Ausgeführte können wir hier nur wiederholen, daß die ordnungsgemäß ausgeführte Beerdigung der Leichen allen hygienischen Anforderungen entspricht und daß von der beerdigten Leiche keine Infektionsgefahr mehr ausgeht. Vom hygienischen Standpunkte aus besteht also absolut keine Notwendigkeit zur Einführung eines anderen Systems, z. B. der Feuerbestattung; selbst für Seuchezeiten ist dieselbe durchaus entbehrlich (Abel[76]). Dagegen wäre anzustreben die allgemeine Einführung von Leichenhallen, in welche die Leichen möglichst bald übergeführt würden, womit ein unnötiges (und unter Umständen gefährliches) längeres Verweilen derselben im Hause vermieden werden könnte.

Ueber Behandlung der Leichen von Infektionskranken vor der Beerdigung (Leichenwaschung) usw. vgl. oben S. 405.

V. Prophylaktische Maßnahmen gegen Nahrungsmittelinfektion.

Unter Hinweis auf die Bd. I, S. 264ff. gegebenen Ausführungen über Vorkommen und Verhalten toxischer oder infektiöser Bakterien in Nahrungsmitteln besprechen wir im folgenden die wichtigsten pro-

phylaktischen Maßnahmen, die teils von amtlicher Stelle, teils von Einzelnen selbst gegen die von infizierten Nahrungsmitteln her drohenden Gefahren getroffen werden können.

1. Was zunächst die Milch anlangt, so läßt sich die gesamte Prophylaxe gegenüber allen praktisch in Betracht kommenden Infektionen einfach in den Satz zusammenfassen: Milch darf nur genossen werden, nachdem sie durch ausreichende Erhitzung (am einfachsten viertelstündiges Kochen) von den etwa in ihr enthaltenen gesundheitsschädlichen Keimen befreit ist; nach dem Kochen soll die Milch möglichst kühl gehalten und nicht länger als 12, bei kühler Temperatur höchstens 24 Stunden aufbewahrt werden.

2. Frische (ungekochte) Butter sollte nur aus Molkereien bezogen werden, in denen dieselbe aus pasteurisiertem Rahm hergestellt wird, und zwar nicht etwa nur wegen der (strittigen!) Gefahr der Tuberkulose-Infektion, sondern auch wegen der eventuellen Möglichkeit des Vorhandenseins von Typhus- oder Cholerabacillen; ganz besonders gilt dies natürlich für Epidemiezeiten. Auch gibt es übrigens praktische Apparate, mittels welcher man sich leicht selbst im eigenen Haushalt frische Butter aus vorher pasteurisierter Milch herstellen kann.

3. Fleisch sollte nie roh oder halbroh, sondern stets nur in genügend gekochtem oder gebratenem Zustand genossen werden — nicht nur behufs Vermeidung von bakterieller Infektion oder „Fleischvergiftung", sondern auch mit Rücksicht auf die (hier nicht näher zu betrachtenden) tierischen Parasiten des Fleisches (Eingeweidewürmer). Normales Aussehen des Fleisches ist durchaus nicht immer ein untrügliches Zeichen seiner Unschädlichkeit, da bei manchen Fleischvergiftungen das Fleisch von normalem Aussehen erscheint und doch von eminent toxisch wirkenden Bakterien durchsetzt sein kann (z. B. bei puerperaler Sepsis des Schlachttieres). Die sicherste Garantie bietet eine sorgfältige tierärztliche Inspektion des Schlachttieres und seiner inneren Organe; dies ist allerdings nur auf Schlachthöfen ausführbar, deren möglichst allgemeine Durchführung und obligatorische Benutzung auch für kleinere Orte anzustreben ist.

4. Austern, die aus der Nähe von Kanalauslässen stammen, können für die Verbreitung von Typhus und Cholera in Betracht kommen; Austernbänke sollen daher vor solchen Verunreinigungen geschützt werden.

5. Fische sind, sobald sich auch nur Spuren von Zersetzung zeigen, unbedingt vom Genuß auszuschließen, da erfahrungsgemäß Fischvergiftungen (durch toxisch wirkende Bakterien bedingt) ganz besonders schweren Verlauf zeigen.

6. Brot ist an sich nie infektionsverdächtig, da die in der Praxis in Betracht kommenden Keime, die etwa bei der Brotbereitung in den Teig gelangt wären, durch die beim Backprozeß entstehenden hohen Temperaturen sicher abgetötet werden. Selbstverständlich kann Brot, wie jeder andere Gegenstand, nachträglich durch Manipulation seitens infizierter Personen ebenfalls infiziert werden, aber natürlich nur äußerlich; in Epidemiezeiten (Cholera oder Typhus) ist das Brot vor dem Genuß auf kurze Zeit im Ofen zu erhitzen.

7. Gemüse, Salat und Früchte sind in rohem Zustand stets als infektionsverdächtig anzusehen (außer wenn die Provenienz derselben absolute Garantien in dieser Hinsicht bietet); und zwar kann die Infektiosität bewirkt sein: entweder direkt durch Dejektionen, die in den Gemüsebeeten verstreut sind (wie man das auf dem Lande unter verwahrlosten Verhältnissen zuweilen direkt beobachten kann) — oder durch infiziertes zur Spülung verwendetes Wasser (ganz besonders in Epidemiezeiten zu fürchten) — oder durch nachträglich vorgenommene Manipulation seitens infizierter Personen. Das Richtigste wäre es unstreitig, Gemüse, Salat und Früchte nur in gekochtem bzw. geschältem Zustand zu genießen; unbedingt ist diese Forderung für Epidemiezeiten aufzustellen. In normalen Zeiten ist wenigstens darauf zu dringen, daß vor dem Genuß in rohem bzw. ungeschältem Zustand eine wiederholte gründliche Abspülung in reinem unverdächtigen Wasser vorangeht.

8. Die meisten gebräuchlichen Getränke sind unverdächtig (vgl. Bd. 1, S. 274); künstliches Selterswasser, dessen Provenienz man nicht kennt, ist erst nachdem es zwei Wochen lang in wohlverschlossener Flasche aufbewahrt wurde, als sicher unverdächtig zu bezeichnen (vgl. Bd. I, S. 261 f.). Eis darf nur dann direkt genossen werden, falls es aus durchaus unverdächtigem Wasser bereitet ist; sonst bewirkt man die Kühlung der Getränke besser durch Ein-

stellen derselben in eisgefüllte Kühlgefäße, wobei eine direkte Berührung des Eises mit dem Getränk vermieden ist.

Von allgemeinen Maßnahmen zur Nahrungsmittelprophylaxe sei folgendes ausgeführt.

Von amtlicher Seite ist der Nahrungsmittelverkauf zu überwachen, wobei in erster Linie auf Reinlichkeit zu achten ist; in dieser Beziehung liegen die Verhältnisse besonders im Kleinvertrieb von Nahrungsmitteln oft noch recht im argen (HEIM[77]), während große, hygienisch gut eigerichtete Markthallen, in denen besonders für reichliche Lieferung tadellosen Wassers, für prompte Entfernung der Abfallstoffe und für saubere Latrinen zu sorgen ist, viel bessere Garantien und vor allem die Möglichkeit einer viel wirksameren Kontrolle bieten. Unter keinen Umständen sollte es geduldet werden, daß die zum Nahrungsmittelverkauf bestimmten Räume gleichzeitig noch als Wohn- und Schlafräume dienen, einmal schon aus Gründen der Sauberkeit, dann aber auch mit Rücksicht auf die Möglichkeit von Infektionsübertragung. Ferner sollten die im Nahrungsmittelverkauf tätigen Personen strengstens angehalten sein, die etwa in ihrer Familie vorkommenden Fälle von Infektionskrankheiten sofort dem beamteten Arzt zu melden; ganz besonders gilt dies für Milch- und Gemüsehändler; unter besonders gravierenden Umständen wäre die betreffende Verkaufsstelle zeitweise vom Verkehr auszuschließen. Typhus-Dauerausscheider sind unter allen Umständen vom Nahrungsmittelgewerbe fernzuhalten (vgl. oben S. 407). Verdorbene Nahrungsmittel sind zu zerstören und der Verkäufer zu bestrafen. In Cholerazeiten kann auch der Verkauf solcher Nahrungsmittel inhibiert werden, die, obgleich in normaler Zeit unbeanstandet, doch erfahrungsgemäß zu gastro-enteritischen Störungen führen und so für den Choleraprozeß disponieren können, z. B. unreifes Obst; der Verkäufer ist eventuell zu entschädigen. Nahrungsmittelfälschungen interessieren nur in wenigen Fällen die Seuchenprophylaxe; insbesondere gehört hierher der Wasserzusatz zur Milch, durch den (bei Verwendung infektionsverdächtigen Wassers, wie das wohl meist der Fall sein wird!) sehr leicht Krankheitserreger in eine vorher völlig normale Milch gelangen können.

Der Schwerpunkt der Nahrungsmittelprophylaxe liegt, wie schon aus den oben gegebenen speziellen Vorschriften hervorgeht, in der individuellen Prophylaxe, bzw. in den Maßnahmen im Haushalt.

Hier wäre noch viel durch Verbreitung hygienischer Kenntnisse im Volk, insbesondere unter den Hausfrauen (JÄGER[78]) zu erreichen! Zunächst ist wieder die Reinlichkeit in der Zubereitung und Aufbewahrung der Nahrungsmittel an erster Stelle zu nennen; insbesondere ist dabei auf die im Haushalt und Küche tätigen Dienstboten zu achten, die oft durch ihre Nachlässigkeit und absolute Unkenntnis der elementarsten hygienischen Regeln alle seitens der Familienmitglieder aufgewendete Sorgfalt zur Vermeidung von Infektion illusorisch machen; ganz besonders gilt dies vom Ausland, wo farbige Diener verwendet werden; diese Leute, die vielleicht noch zudem außer dem Hause schlafen oder doch ganz unkontrollierbare Beziehungen zu mannigfachen Infektionsgelegenheiten haben, sind ganz besonders geeignet, in ein Haus, in dem sonst die größte hygienische Sorgfalt herrscht, Cholera oder Typhus einzuschleppen; in der letzten ägyptischen Choleraepidemie hat Verfasser mehrfach Gelegenheit gehabt, solche ganz eklatante Fälle zu beobachten. Aber auch im Inland kommen oft genug schwere Unzuträglichkeiten vor, um nur z. B. die so beliebte Anordnung des Abtritts unmittelbar neben der Küche zu erwähnen; und wie wenige Dienst-

boten, ja wie wenige sogenannte „Gebildete“ haben die löbliche Gewohnheit, sich nach jeder Benutzung des Abtritts die Hände zu waschen! — Nicht minder wichtig als die Behandlung der Nahrungsmittel selbst ist auch die Reinigung des Eß- und Trinkgeschirrs: das zur Spülung verwendete Wasser soll hygienisch einwandfrei sein und genau denselben Anforderungen entsprechen, die an Trinkwasser gestellt werden. In öffentlichen Lokalen soll die Spülung stets in fließendem Wasser, nie in wassergefüllten (stagnierenden) Behältern geschehen. Die im Haushalt für gewöhnlich übliche Reinigungsmethode des Eß- und Trinkgeschirrs (Auswaschen und nachträgliches Ausreiben mit trockenem Tuch) ist durchaus ungenügend, die etwa anhaftenden Infektionserreger (Streptokokken, Diphtheriebacillen, Tuberkelbacillen) sicher zu beseitigen; hierzu ist Abwaschen mit 50° warmer 2-proz. Sodalösung erforderlich (Esmarch[79]; vgl. auch Bd. I, S. 281). Daß tuberkulöse, lepröse, syphilitische Personen ihr eigenes Eß- und Trinkgeschirr für sich allein haben müssen, ist selbstverständlich. Ebenso selbstverständlich sollte es auch sein, daß Kinder nie, weder untereinander, und vor allem nicht mit Erwachsenen, gemeinsames Eß- und Trinkgeschirr benutzen, insbesondere mit Rücksicht auf die Möglichkeit von Diphtherieübertragung seitens latenter Fälle! — Wichtig ist ferner, die Nahrungsmittel (durch Bedecken mit Drahtnetzen oder dergl.) vor Fliegen zu schützen, besonders bei hoher Außentemperatur, wo dieselben ganz massenhaft auftreten; ist es doch ganz zweifellos, daß Fliegen die Verbreitung von Typhus (Ficker[30]), wahrscheinlich auch von Cholera vermitteln können; auch in dieser Beziehung erweist sich die Nähe von Abtritten als besonders gefährlich.

Ganz besondere Vorsicht ist, zumal in Epidemiezeiten, beim Genuß von Nahrungsmitteln am dritten Ort zu beobachten (in Gasthäusern, „Sommerfrischen“, auf Ausflügen usw.), um so mehr, je primitiver und unkontrollierbarer die Verhältnisse erscheinen; unter solchen Verhältnissen erheischt es die Vorsicht, nur solche Nahrungsmittel zu genießen, die nach Art ihrer Zubereitung durchaus unverdächtig sind.

VI. Prophylaxe im täglichen Leben, gegenüber bestimmten Berufen, und in speziellen hygienischen Verhältnissen.

Schon in der alltäglichen Umgebung des Menschen sind vielfach Verhältnisse und Lebensgewohnheiten gegeben, die man ohne weiteres als permanente Infektionsgelegenheiten bezeichnen kann. Um mit der Wohnung zu beginnen, so ist hier der Fußboden als am meisten infektionsverdächtig an erster Stelle zu nennen (vgl. Bd. I, S. 279). An prophylaktischen Maßregeln sind zu erwähnen: Verhütung unnötiger Beschmutzung (Reinigung des Schuhwerks vor dem Eintritt in die Wohnung, Spuckverbot), und regelmäßige Reinigung durch Abwaschen mit Wasser und Seife; zweckmäßig ist Oelfarbenanstrich oder Bedeckung mit Linoleum (kostspielig!), weil dadurch die Reinigung erleichtert wird; Teppiche erschweren die Reinigung und sind daher in Kinder- und Krankenzimmern zu vermeiden, im übrigen möglichst häufig durch gründliches Ausklopfen (aber nur im Freien!) zu reinigen. Gehen mit bloßen Füßen ist zu vermeiden; kleine Kinder sollen nicht auf der bloßen Diele umherkriechen, sondern auf einer über dieselbe gebreiteten sauberen Decke. Das gleiche, was hier vom Fußboden der Wohnungen gesagt ist, gilt selbstverständlich auch von Treppenhäusern, Geländern, Türklinken und Abtritten, kurz von allen Teilen der Wohnung, die häufigen Berührungen, insbesondere seitens fremder Personen, ausgesetzt sind. Für Verhütung von Infektion ist Reinlichkeit und Vermeidung aller unnötigen Berührungen, besonders an fremden Orten, zu nennen; wichtiger noch ist Vermeidung aller un-

nötigen Berührungen am eigenen Körper, insbesondere an Mund und Gesicht, wie es die Gewohnheit kleiner Kinder, leider aber auch vieler Erwachsener ist! — Ueber Wohnungsinfektion vgl. im Abschnitt „Desinfektionspraxis".

Von den seitens der Kleidung drohenden Infektionsgefahren sei folgendes erwähnt. Daß getragene Kleider und Leibwäsche unter allen Umständen als infektionsverdächtig anzusehen sind und daß ihre Einfuhr aus verseuchten Ländern oder Orten verboten ist, wurde schon früher ausgeführt (vgl. S. 389). Auch im Inland sollten getragene Kleider regelmäßig nur nach vorhergegangener Desinfektion wieder in Gebrauch genommen werden dürfen; gesetzliche Bestimmungen in dieser Hinsicht über die Trödler, Althändler usw. wären sehr wünschenswert. Insbesondere ist der Lumpenhandel mit Rücksicht auf die Möglichkeit der Uebertragung von Infektionskrankheiten (Milzbrand, Pest und dgl.) unstreitig als sehr bedenklich anzusehen und in Epidemiezeiten am besten ganz zu verbieten.

Auch für normale Verhältnisse wäre eine obligatorische Desinfektion aller zur Verarbeitung oder zum Versand kommenden Lumpen unstreitig das beste; mangels einer für die große Praxis geeigneten Methode muß jedoch diese prinzipielle Forderung vorläufig unerfüllt bleiben. Die gegenwärtig im Lumpenhandel hier und da übliche „Desinfektion" mittelst Schwefelräucherungen ist gänzlich nutzlos; dagegen ist die Desinfektion der Verpackung der zum Versand fertigen Lumpenballen zweckmäßig (mittelst Sublimatlösung), indem auf diese Weise — in Verbindung mit dem Verbot jeder Oeffnung und Probeentnahme auf dem Transport — während desselben wenigstens die Verstreuung von Infektionskeimen verhindert wird. Gegen den beim Verarbeiten der Lumpen massenhaft entstehenden Staub sollten die Arbeiter durch wirksame Staubabsaugvorrichtungen (Eyff [81]) geschützt sein, auch sollen die Arbeiter während ihrer Beschäftigung besondere waschbare Ueberkleider tragen und sich vor dem Essen, sowie vor Verlassen der Arbeitsstätte Gesicht, Hände und Füße mit Wasser und Seife gründlich reinigen; am besten ist es, wenn die Arbeiter unter dauernder ärztlicher Kontrolle stehen. Diese Vorschriften, sowie Bestimmungen über die Einrichtung und Lage der Lumpenmagazine müssen gesetzlich festgelegt und ihre Ausführung streng kontrolliert werden; ganz besonders gilt die Notwendigkeit der Kontrolle für kleine Betriebe! — Daß Lumpen als „giftfangende Stoffe" aus verseuchten Orten oder Ländern nicht exportiert werden dürfen, ist schon früher erwähnt; mit Recht machen jedoch die neueren gesetzlichen Vorschriften einen Unterschied zwischen Abfällen rein industrieller Provenienz und wirklichen Lumpen; nur die letzteren sind als infektionsverdächtig anzusehen.

Getragene Bett- und Leibwäsche kann eine ganze Reihe von Infektionen vermitteln; Wäsche von infektiösen Kranken ist daher sogleich — und noch im Krankenzimmer selbst — (durch Einlegen in Behälter mit desinfizierenden Flüssigkeiten) unschädlich zu machen. Wäscherinnen sind begreiflicherweise vielen Infektionen besonders ausgesetzt und können andererseits auch in ihrem Betriebe, ohne selbst zu erkranken, zur Uebertragung von Infektionen Veranlassung geben; als praktische Regel ergibt sich hieraus, daß erstens mit unreiner Wäsche so wenig als möglich manipuliert werden soll, sondern das Sortieren und dergleichen erst nachdem die Wäsche durch heißes Wasser (mit Seife oder Soda) sicher desinfiziert worden, vorgenommen werde; zweitens, daß Familien besonders in Epidemiezeiten nie ihre Wäsche außer dem Hause waschen lassen sollen, um sich vor indirekter Infektion zu schützen.

Auch die heutigen Kleidersitten können in einem Punkte zur Verbreitung von Infektionskeimen beitragen, nämlich durch die Schleppe der Frauenkleider auf der Straße, in Eisenbahn- und Tramwagen usw.

Spezielle prophylaktische Maßnahmen kommen in Betracht bei einigen Berufen, und zwar teils zum Schutze der besonders exponierten Angehörigen des betreffenden Berufes selbst, teils zum Schutze der Allgemeinheit, indem durch die gewisse Berufe ausübenden Personen besonders leicht Uebertragungen des In-

fektionsstoffes auf dritte Personen zustande kommen. Ueber den persönlichen Schutz von Aerzten und Krankenpflegern vgl. oben S. 409. Hierher gehören ferner die Dienstanweisungen für Hebammen zur Verhütung des Puerperalfiebers. Ueber Maßregeln zur Verhütung der Uebertragung von Tierkrankheiten durch Abdecker, Gerber, Roßhaararbeiter usw. vgl. im Kapitel „Milzbrand" im speziellen Teil dieses Handbuches.

Ueber Trödler, Lumpensammler, Wäscherinnen vgl. das soeben Gesagte. — Eine gewisse Gefahr für die Allgemeinheit stellen auch die Leihbibliotheken, insbesondere die kleineren privaten Institute, dar; zur Verhütung einer Infektion seitens gebrauchter Bücher (die insbesondere für Diphtherie und akute Exantheme in Betracht kommen könnte) wäre obligatorische Desinfektion der gebrauchten Bücher mittels Formalin oder im strömenden Dampf (Krausz[99]) anzustreben; vgl. über Bücherdesinfektion das betreffende Kapitel im Abschnitt „Desinfektionspraxis".

In neuerer Zeit hat sich die Aufmerksamkeit auch auf die Hygiene der Barbierstuben gelenkt, nachdem zweifellose Erfahrungen vorlagen, daß Syphilis (ein notorischer Fall bei Schmolck[100]), Furunkeln, Impetigo contagiosa, und eine Reihe von Hautkrankheiten durch das Rasier- und Friseurgeschäft übertragen werden können; vgl. z. B. die in den Veröffentlichungen des Kais. Gesundheitsamts publizierten amtlichen Bestimmungen in Kanada[85], in Danzig[86] usw., sowie bei Berger[82] und Weichselbaum[83]. Am besten wäre es, wenn die Desinfektion aller Geräte nach jedesmaligem Gebrauch vorgeschrieben würde; vgl. die Zusammenstellung von Kausch[84] der zur Desinfektion im Barbier- und Friseurgewerbe vorgeschlagenen (größtenteils patentierten) Apparate. Solange eine solche allgemeine Desinfektionsvorschrift nicht besteht, ist es das beste, wenn jeder Kunde sein eigenes Rasier- und Friseurzeug hält und ausschließlich nur dieses an sich zur Anwendung kommen läßt; daneben ist darauf zu dringen, daß der Barbier vor und nach jeder Erledigung eines Kunden sich sorgfältig die Hände wäscht, am besten mit Seife und Alkohol (Lichtenstein[101]); auch die Anlegung billiger Papierhandschuhe während der Arbeit, die immer nur für eine Person in Gebrauch kommen und dann sogleich zerrissen werden, ist empfehlenswert. Endlich und hauptsächlich sind mit sichtlichen Haut- und Haarkrankheiten behaftete Personen von öffentlichen Barbierstuben völlig auszuschließen, Syphilitische im gleichen Sinne von ihrem behandelnden Arzte zu instruieren.

Schließlich seien noch einige besondere Verhältnisse des heutigen Lebens genannt, für die spezielle Infektionsgefahren und dementsprechende Verhütungsmaßregeln in Betracht kommen. In den öffentlichen Transportgelegenheiten (Eisenbahn, Tram) kommt die Möglichkeit einer Infektion mit Tuberkulose in Betracht. Daß ansteckende Kranke nur mittels besonderen Krankenwagen transportiert werden sollen, wurde schon S. 405 ausgeführt. Ueber die Grundsätze der Maßnahmen für den Eisenbahnverkehr in Seuchezeiten vgl. S. 397. — In gleicher Weise wie in öffentlichen Transportgelegenheiten ist der Mensch auch in Gasthäusern usw. mehr als in seinem eigenen Heim verschiedenen Infektionen ausgesetzt; denn in einem wie im anderen Falle muß er sich in vieler Beziehung, z. B. betr. der Zubereitung der Nahrungsmittel, auf die — oft sehr zweifelhafte — hygienische Sorgfalt anderer Personen verlassen. — Oft bestehen sogar in „Kurorten" und „Sommerfrischen" (z. B. bezüglich der Beseitigung der Abfallstoffe, Wasserversorgung, Behandlung ansteckender Krankheiten) recht primitive, durchaus unzulässige Verhältnisse (Lassar[87]); vgl. über amtliche Erlasse zur Abstellung dieser Uebelstände in Deutschland[88] und Oesterreich[89].

Eine wichtige öffentliche Infektionsgelegenheit stellt auch die Schule dar: über Ausschluß infektionsverdächtiger Kinder (Geschwister der Erkrankten und Rekonvaleszenten) vom Schulbesuch und über die eventuell zu verfügende zeitweilige Schließung der Schule in Epidemiezeiten vgl. oben S. 408, sowie den preußischen Ministerialerlaß[90] von 1907. Unstreitig hat die Behörde, die den Eltern die Verpflichtung auferlegt, ihre Kinder zur Schule zu schicken, nun ihrerseits die verantwortungsvolle Pflicht, Uebertragung von Infektionen durch die Schule möglichst zu verhüten. Die beste Garantie in dieser Beziehung bietet die dauernde Ueberwachung der Schule und der Schulkinder durch einen beamteten, mit weitgehenden Befugnissen ausgestatteten Schularzt, eine Institution, auf deren Notwendigkeit zuerst H. Cohn[91] mit Nachdruck hingewiesen hat, und die sich allmählich mit bestem Erfolg einbürgert. Demnächst ist auch die allgemeine Einführung von Schulbädern anzustreben. Endlich ist auf die Reinigung der Schulzimmer die größte Aufmerksamkeit zu verwenden, und zwar ist eine tägliche feuchte Reinigung (mit peinlicher Vermeidung von Staubentwickelung!) der Fußböden zu fordern (Bennstein[92]); zweckmäßig geschieht dies in Wiesbaden mit Hilfe fliegender Kolonnen von Arbeitsfrauen (Schubert[93]). Ueber Verwendung von Oelen zur Staubbindung vgl. bei Heise[94]. Noch besser wäre eine (außer der täglichen Reinigung vorzunehmende) regelmäßige (etwa wöchentlich einmal) prophylaktische Desinfektion der Fußböden (Vollmer[95]), am besten mit 1-prom. Sublimat; diese Maßregel sollte wenigstens in Zeiten drohender Epidemie (Diphtherie, Scharlach) durchgeführt werden.

Besondere Erwähnung verdienen die militärischen Verhältnisse, und zwar aus dem zweifachen Gesichtspunkt, daß einmal bestimmte Infektionskrankheiten (Abdominaltyphus, Fleckfieber, Cerebrospinalmeningitis, Ruhr) erfahrungsgemäß besonders häufig in Kasernen und im Felde vorkommen, sowie andererseits, daß es im Interesse der Armee liegt, Infektionskrankheiten (insbesondere Tuberkulose!) von vornherein vom Heere fernzuhalten und eventuell durch möglichst strenge Maßnahmen zu bekämpfen.

Vgl. betreffs der genannten Krankheiten die zusammenfassenden Darstellungen bei R. Koch[96], M. Kirchner[97], in Schjernings[98] „Bibliothek v. Coler", insbesondere in dem neuesten „Lehrbuch der Militärhygiene" von Bischoff, Hoffmann & Schwiening[102], Bd. IV. — Endlich nimmt die Seuchenprophylaxe im Ausland, insbesondere in halbzivilisierten Ländern, aus mehreren Gründen ein besonders großes Interesse in Anspruch; zunächst spielen sich die großen Volksseuchen in neuester Zeit hauptsächlich im Ausland ab; ferner stehen überseeische Länder heutzutage, teils infolge der Kolonialbestrebungen, teils infolge der überaus lebhaften Verhältnisse des Weltverkehrs, unserem Interesse viel näher als je zuvor; endlich bieten die Seuchen selbst, sowie vor allem die Durchführung der prophylaktischen Maßnahmen unter den gänzlich verschiedenen Verhältnissen und Lebensgewohnheiten der Bevölkerung, mit denen man im Ausland zu rechnen hat, viel Eigenartiges, und es treten Erfordernisse und Schwierigkeiten auf, mit denen man im Inland nie zu rechnen hat.

Literatur.

1. Schreyer, Münch. med. Wochenschr., **1911**.
1a. Laser, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 22, Nr. 18/19, **1897**.
1b. Bienstock, Hyg. Rundschau, **1903**, Nr. 3.
2. Gärtner, A., Die Quellen in ihren Beziehungen zum Grundwasser und zum Typhus. Jen, G. Fischer, **1902**. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 33, Nr. 3/4, **1903**.
2a. Kruse, Centralbl. f. allg. Gesundheitspflege, **1901**.
3. Bizzozero, Ref. Hyg. Rundschau, **1899**, S. 1285.

4. Schultze, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 226, **1893**.
5. Rubner & Davids, Berl. klin. Wochenschr., **1893**, Nr. 36.
6. Schüder & Proskauer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 627, **1902**.
7. Babes, V., & A., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 12, Nr. 4/5, **1892**.
8. Burlureaux, Arch. de méd. expér., **1892**, p. 581.
9. Frankland, P.. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 13, Nr. 4, **1893**.
10. Teich, Arch. f. Hyg., Bd. 19, 62, **1893**.
10a. Schüder, Gesundheits-Ing., **1903**, S. 253 und **1908**, S. 572.
11. Plagge & Schumburg, Veröff. a. d. Gebiete d. Militär-Sanitätswesens, **1900**, H. 15.
11a. Hetsch, in Gedenkschr. f. Leuthold, Bd. 1, 203. Berlin **1906**.
12. Traube, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, 149, **1894**.
13. Lode, a) Arch. f. Hyg., Bd. 24, 236, **1895**; b) Hyg. Rundschau, **1899**, Nr. 17.
14. Bassenge, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 227, **1895**.
15. Babucke, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 27, Nr. 22/23, **1900**.
15a. Nijland, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 335, **1893**.
16. Forster, Hyg. Rundschau, **1893**, Nr. 16.
16a. Hünermann & Deiter, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 24.
17. Schüder, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 379, **1902** (Literatur).
18. Rabs, Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 22.
18a. Spitta, Die Wasserversorgung in Rubner, Gruber & Ficker, Handb. d. Hyg., Bd. 2, Abt. 2. Leipzig **1911**.
19. Schumburg, Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 10 u. 25.
20. Plagge, Veröff. a. d. Gebiete d. Militär-Sanitätswesens, **1900**, H. 15.
21. Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, Nr. 1, **1900**.
22. Kaess, Pharm. Zeitg., **1900**, Nr. 49.
23. Ballner, Wien. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 31—33.
24. Testi, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, Nr. 11.
25. Morgenroth & Weigt, Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 16.
26. Schüder, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 307, **1901**.
27. Polemik zwischen Pfuhl, Schumburg, Schüder. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39 u. 40, **1902**.
28. Altehöfer, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 8, 129.
28a. Engels, Ebenda, Bd. 31, 651, **1902**.
29. Traugott, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 427, **1893**.
29a. Reichel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, 49, **1908**.
29b. Croner, Ebenda, Bd. 58, 487, **1908**, und Bd. 63, 319, **1909**.
30. Blatz, Ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, S. 938.
31. Ohlmüller, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1891**.
32. van Ermengem, Ann. de l'Inst. Pasteur, **1895**, p. 673.
33. Calmette, Ibid., **1898**, p. 344.
34. Weyl, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 26, 15.
35. Erlwein, Journ. f. Gasbeleuchtung und Wasserversorgung, **1901**, Nr. 30/31.
35a. — Ber. über d. 14. intern. Hyg. Kongr., Bd. 3, Berlin **1907**.
35b. Imbeaux, in Th. Weyls Betriebsführung städt. Werke, Bd. 1, 87, Leipzig **1909**.
36. Ohlmüller & Prall, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 18, H. 3, **1902**.
36a. Neisser, M., Arb. a. d. Inst. f. exper. Therap. z. Frankfurt, Bd. 4, 81, **1908**,
37. Schüder & Proskauer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, Nr. 2, **1902**.
38. Plagge, Veröff. a. d. Gebiete d. Militär-Sanitätswesens, H. 9; Ref. Hyg. Rundschau, **1896**, S. 829.
39. Woodhead & Cartwright Wood, Brit. med. journ., **1894**, Vol. 2.
40. Bitter, Zeitschr. f. Hyg., **1891**.
41. Lübbert, Pharm. Zentralhalle, **1891**, Nr. 39/40.
42. Prochnik, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 11, Nr. 3/4.
43. Kübler, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 48, **1891**.
44. Kirchner, Ebenda, Bd. 14, 299; Bd. 15, 179; Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 14, Nr. 16, **1893**.
45. Weyl, Berl. klin. Wochenschr., **1892**, S. 555.
46. Jolin, Hygiea, **1893**, p. 577.
47. Gruber, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 14, Nr. 15, **1893**.
48. Schöfer, Ebenda, **1893**, Nr. 21.
49. Piefke, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16.

50. Reinsch, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 15, Nr. 22.
50a. Kruse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 70.
51. Fränkel, C., a) Deutsche med. Wochenschr., **1889**, Nr. 50; b) Ebenda, **1892**, Nr. 41.
52. Fränkel, C., & Piefke, a) Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 23, 48, **1890**; b) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 1.
53. Kabrhel, Arch. f. Hyg., Bd. 22, 323, **1895**.
54. Koch, R., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 393; Bd. 15, 89, **1893**.
55. Proskauer, Ebenda, Bd. 9, 103.
56. Ref. Hyg. Rundschau, **1901**, S. 1081.
57. Veröff. Kais. Ges.-Amt, **1894**, S. 114 u. 635; **1899**, Nr. 7.
58. Pannwitz, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 14, 153, **1898**.
59. Götze, Arch. f. Hyg., Bd. 35, 227, **1899**, und Bericht über d. 14. intern. Hyg.-Kongr., Bd. 3, 152, Berlin **1907**.
60. Imbeaux & Hazen, Ebenda, Bd. 3, 182.
61. Köhler, Journ. f. Gasbeleuchtung und Wasserversorgung, **1907**, S. 282.
62. Dieckmann, Ebenda, **1909**, S. 953.
63. Bitter & Gotschlich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 384 ff., **1908**.
64. Friedberger, Ebenda, Bd. 61, 355, **1908**.
65. Gesundheits-Ingenieur, **1900**, Nr. 13—16 und Nr. 19—23.
66. Imbeaux, L'alimentation en eau etc. à l'exposition universelle 1900. Paris, Bernard & Co., **1901/02**.
67. Nocht, Hyg. Rundschau, **1902**, Nr. 13.
68. Fränkel, C., Ebenda, **1900**, Nr. 17.
69. Dunbar, Leitfaden f. d. Abwasserreinigungsfrage, **1907**.
69a. Dunbar & Zirn, Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, Bd. 16, Suppl., Nr. 8, **1898**.
69b Dunbar & Korn, Ges.-Ing., **1904**, Nr. 2.
69c. Schumacher, Ebenda, **1905**, Nr. 22—24.
69d. Schwarz, Ebenda, **1906**, Nr. 51.
70. Schmidtmann, Thumm & Reichel, Beseitigung der Abwässer in Gruber, Rubner & Fickers Handb. d. Hyg., Bd. 2, Abt. 2, Leipzig **1911**.
71. Brix, „Gesundheit", **1900**, Nr. 15.
72. Schmidtmann, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, **1898**, Nr. 7.
73. Hesse, Hyg. Rundschau, **1902**, Nr. 5/6.
74a. Dunbar, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., Bd. 31, 625, **1900**.
74b. Dunbar & Thumm, Beitrag zum derzeitigen Stand der Abwasserreinigungsfrage mit besonderer Berücksichtigung d. biolog. Reinigungsverfahren, **1902** (München und Berlin, Oldenbourg).
75. Fränkel, C., Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1901**, Nr. 4.
76. Abel, Techn. Gemeindeblatt, **1902**, Nr. 2. Ref. Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 24.
77. L. Heim, Ref. Hyg. Rundschau, **1899**, S. 1119.
78. Jäger, Hyg. Rundschau, **1898**, Nr. 14.
79. Esmarch, Ebenda, **1901**, Nr. 2.
80. Ficker, Arch. f. Hyg., **1902**.
81. Eyff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 170, **1896**.
82. Berger, Ref. Hyg. Rundschau, **1897**, S. 1198.
83. Weichselbaum, Ref. ebenda, **1898**, S. 882.
84. Kausch, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 31, Nr. 15.
85. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, **1899**, Nr. 30, S. 628.
86. Ebenda, **1900**, Nr. 35, S. 857.
87. Lassar, Hyg. Rundschau, **1898**, S. 901.
88. Ebenda, **1898**, S. 1161.
89. Veröff. d. Kais. Ges.-Amts, **1899**, S. 407.
90. Ebenda, **1907**, Nr. 32.
91. H. Cohn, Lehrb. d. Hyg. des Auges, **1892**.
92. Bernstein, Ref. Hyg. Rundschau, **1902**, S. 653 f.
93. Schubert, Bemerkung des Ref., ebenda.
94. Heise, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, Nr. 1, **1909**.
95. Vollmer, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 34.

96. R. Koch, Die Bekämpfung der Kriegsseuchen, Rede, **1888**, Berlin, Hirschwald.
97. M. Kirchner, Grundriß der Militär-Gesundheitspflege.
98. Schjerning, „Bibliothek von Coler", Bd. 1, 2, 8, 9, Berlin, Hirschwald, **1901**.
99. Krausz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 241, **1891**.
100. Schmolck, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 46.
101. Lichtenstein, Ebenda, **1900**, Nr. 10.
102. Bischoff, Hoffmann & Schwiening, Lehrbuch der Militärhyg., Bd. 4. (Bibliothek v. Coler-v. Schjerning, Bd. 34.) Berlin, Hirschfeld, **1912**.

VIII.

Desinfektionslehre.

(Bakteriologischer Teil.)

Von

Prof. Dr. **E. Gotschlich,**

Direktor des städtischen Gesundheitsamtes von Alexandrien (Egypten).

Unter Desinfektion im weitesten Sinne des Wortes versteht man die Unschädlichmachung der Krankheitserreger. In erster Linie handelt es sich dabei um den rein praktischen Gesichtspunkt einer Befreiung infizierter Gegenstände von den ihnen anhaftenden pathogenen Keimen (BEHRING [1a], FLÜGGE [300d]), was unter Umständen durch rein mechanische Maßnahmen (z. B. Abreiben infizierter Wände mit Brot, Sterilisierung des Wassers durch Filtration), erfolgen kann, ohne daß dem Desinfektionsakte als solchem irgend eine keimschädigende Wirkung zukommt. In der übergroßen Mehrzahl der Fälle hingegen ist letzteres wirklich der Fall; durch bestimmte, teils physikalische, teils chemische Einwirkungen (Desinfizientien) wird eine direkte Schädigung und, wenn irgend möglich, Abtötung der Krankheitserreger hervorgerufen. Die Lehre von dieser Desinfektion im engeren Sinne (= Abtötung der Krankheitskeime) zerfällt naturgemäß in zwei Abschnitte; zunächst müssen wir die Desinfizientien selbst nach ihrer Natur und den Bedingungen ihrer Wirkungsweise kennen lernen; dem Plan dieses Handbuchs entsprechend, ist hierbei von der Behandlung rein chemischer und pharmakologischer Fragen (wie z. B. den Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und desinfizierender Wirkung) Abstand genommen worden und muß dieserhalb auf das an anderer Stelle dieses Bandes bearbeitete Kapitel von BÜRGI verwiesen werden. Im zweiten Abschnitt ist zu zeigen, wie in der Desinfektionspraxis die Anwendung der als brauchbar erkannten Desinfizientien auf die verschiedenen im täglichen Leben vorkommenden infizierten Gegenstände zu erfolgen hat.

A. Die Desinfizientien.

I. Allgemeines. Methodik und Theorie der Desinfektionswirkung.

Die Schädigung, welche ein Mikrobe durch ungünstige äußere Einwirkungen erfährt, kann von sehr verschiedenem Grade sein und sich in mannigfacher Form äußern. In den leichtesten Fällen tritt nur eine (entweder temporäre oder auch vererbbare) Beeinträchtigung der einen oder anderen Lebensäußerung ein, während im übrigen Fortpflanzung und Entfaltung der sonstigen Lebenstätigkeiten des betreffenden Mikroben ungestört von statten gehen; vgl. im Kapitel „Variabilität“ (Bd. I, S. 149 ff.). Stärkere Schädigungen bewirken eine Beeinträchtigung mehrerer oder sämtlicher Lebensfunktionen und insbesondere Verlangsamung des Wachstums, bis schließlich zur völligen Entwickelungshemmung. Der Mikrobe kann sich, solange er unter dem Einfluß des betreffenden schädigenden Agens

steht, nicht vermehren — obwohl sonst alle hierzu erforderlichen Lebensbedingungen vorhanden sind!) —, aber es ist nicht abgestorben, wie sich ganz einfach daraus ergibt, daß die Entwickelung wieder einsetzt, sobald der Mikrobe der betreffenden schädigenden Wirkung entzogen wird. Noch intensivere Schädigungen rufen endlich definitive Abtötung hervor; nach Aufhören der schädigenden Einwirkung, und selbst trotz Uebertragung in optimale Bedingungen, findet kein Wachstum mehr statt. Die zahlenmäßigen Ausdrücke für den entwickelungshemmenden („antiseptischen") Wert einerseits, sowie für den keimtötenden („desinfizierenden") Wert (bei welchem letzteren man wiederum zwischen der Abtötung vegetativer Formen und Sporen unterscheiden muß!) sind für die Charakteristik eines gegebenen Desinficiens besonders bedeutungsvoll. Schon hier sei bemerkt (was noch später im einzelnen zu begründen), daß eine gesetzmäßige Beziehung zwischen diesen beiden Werten bei verschiedenen Desinfektionsmitteln — etwa in dem Sinne, daß wenn der eine bekannt, der andere berechnet werden könnte — nicht existiert; der fundamentale Unterschied beider Versuchsanordnungen liegt zunächst schon darin, daß ceteris paribus der entwickelungshemmende Wert lediglich von den Intensität der schädigenden Wirkung (d. h. bei chemischen Desinfizientien lediglich von der Konzentration der Lösung) abhängt, während der bakterizide (resp. sporozide Wert gleichzeitig eine Funktion der Einwirkungszeit darstellt. Demgemäß wird jeder dieser beiden Werte nach gänzlich verschiedenen Methoden ermittelt.

1. Die Bestimmung des entwickelungshemmenden Wertes ist verhältnismäßig einfach und erfolgt in der Weise, daß eine Anzahl von Proben des gleichen Nährbodens, unter sonst gleichen Versuchsbedingungen, mit dem zu prüfenden Mikroben in gleicher Weise besät, dem betreffenden zu prüfenden schädigenden Agens in quantitativ genau abgestuften verschiedenen Intensitätsgraden ausgesetzt werden (d. h. bei Prüfung chemischer Desinfizientien wird den Proben die betreffende chemische Substanz in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt); das geringste Maß des schädigenden Agens, welches eben noch völlige Entwickelungshemmung bewirkt, stellt den gesuchten Wert dar. Die Feststellung, ob noch Wachstum vorhanden ist oder nicht, kann entweder durch Beobachtung der Koloniebildung auf Platten erfolgen, oder durch direkte mikroskopische Beobachtung im hängenden Tropfen (Behring [1a]), und zwar am besten in (Rinder-)Blutserum, weil dies den natürlichen Verhältnissen am meisten entspricht. Die Zeit, über welche die Beobachtung ausgedehnt wurde, muß in jedem Falle angegeben werden, da manche Mittel nach längerer Zeit aus dem Substrat verschwinden, sei es durch Verflüchtigung oder durch allmähliche Umsetzung (Sublimat) und hiermit die entwickelungshemmende Wirkung aufhört; so z. B. genügt ein Sublimatgehalt des Blutserums von 1:10000, um jede Entwickelung auf 2 Tage zu hemmen, während, um diese Wirkung bis auf 8 Tage auszudehnen, selbst ein Gehalt von 1 : 6000 unzulänglich ist (Behring [1b]).

Um zu wirklich vergleichbaren Resultaten zu gelangen, kommt alles darauf an, daß in der gleichen Versuchsreihe wirklich alle anderen Versuchsbedingungen konstant sind und nur die Intensität (bzw. Konzentration) des zu prüfenden Desinfiziens variiert; dieses Erfordernis ist nicht so leicht zu erfüllen, als es den Anschein hat; insbesondere sind auch stets Kontrollversuche ohne Zusatz des betreffenden Desinfiziens erforderlich, um etwaige oligodynamische Wirkungen (vgl. Bd. 1, S. 256) mit Sicherheit anzuschließen. — Unter den Bedingungen, welche den entwicklungshemmenden Wert beeinflussen, kommt zunächst die Natur des betreffenden Mikroben selbst in Betracht, gewisse Arten (Cholera-vibrionen, Gonokokken) sind besonders vulnerabel; vgl. ferner betreffs der Empfindlichkeit verschiedener Mikroben gegenüber Säure- und Alkaligehalt des Nährbodens, Bd. 1, S. 106. Die Sporenkeimung ist leichter zu hemmen als die vegetative Entwicklung. Wahrscheinlich hat auch die Menge der Aussaat einen

Einfluß, in dem Sinne, daß bei spärlicher Aussaat leichter Entwicklungshemmung eintritt. Durch allmähliche Angewöhnung an antiseptische Lösungen von langsam steigender Konzentration vermögen manche Arten schließlich bei Konzentrationen zu wachsen, die vorher absolut entwicklungshemmend waren (KOSSIAKOFF[3], TRAMBUSTI[4]); besonders bemerkenswert ist, daß, wie zuerst von DANYSCZ[5] beobachtet, die Angewöhnung des Milzbrandbacillus (gegenüber Arsenik und bakterizidem Rattenserum) mit morphologischen Veränderungen, nämlich Bildung dickerer schützender Schleimhüllen einhergeht; vgl. Näheres darüber in Bd. I, S. 61. — Seitens des einwirkenden schädigenden Agens ist selbstverständlich in erster Linie seine spezifische Natur und Giftwirkung, demnächst die Intensität (z. B. der Temperaturgrad), speziell bei chemischen Einwirkungen die Konzentration maßgebend; im Gegensatz zu den bei der keimtötenden Wirkung obwaltenden Verhältnissen (vgl. weiter unten) ist hier nur die Menge der gelösten wirksamen Substanz, nicht aber der Dissoziationsgrad, ausschlaggebend (PAUL & KRÖNIG[2]). Das Substrat, in dem sich die Bakterien befinden, beeinflußt das Resultat der Versuche in doppelter Weise: Einmal, indem chemische Bestandteile desselben mit dem einwirkenden Agens in Reaktion treten können und dadurch die schädigende Wirkung des letzteren durch teilweise Bindung und Ausfällung vermindert wird (deshalb die geringere entwiclungshemmende Wirkung von Sublimat in Blutserum, im Vergleich mit wässerigen Lösungen). Zweitens aber ist das Milieu insofern von größter Bedeutung, je nachdem es für den betr. Mikroben optimale oder minder günstige Versuchsbedingungen repräsentiert; unter je günstigeren Lebensbedingungen die dem Versuch unterworfenen Mikroben sich befinden, desto größer ist ihre Widerstandsfähigkeit und um so schwieriger gelingt die Entwicklungshemmung. Hierdurch erklären sich manche scheinbar paradoxe Verhältnisse; so z. B. hat die gleiche Säure einen sehr verschiedenen antiseptischen Wert, je nachdem sie auf eine in alkalischer oder neutraler Bouillon gewachsene Kultur einwirkt, und zwar findet nicht etwa eine einfache algebraische Addition der Acidität oder Alkaleszenz des Substrats zu der von außen hinzugekommenen Säuremenge statt, sondern es besteht eine funktionelle Verknüpfung in dem Sinne, daß der zur Entwicklungshemmung erforderliche Säurezusatz in demjenigen Medium am größten sein muß, in dem der betr. Mikrob sein Optimum der Lebensbedingungen fand, und demgemäß äußert sich dieses Verhalten gegenüber verschiedenen Arten unter Umständen in entgegengesetztem Sinne. Analog erklärt sich der Einfluß der Temperatur, der sich hier in gerade entgegengesetzter Weise geltend macht, wie gegenüber der bakteriziden Wirkung; während nämlich (vgl. weiter unten) die keimtötende Wirkung chemischer Desinfizientien durch jede Temperaturerhöhung gesteigert wird, tritt umgekehrt die Entwicklungshemmung ceteris paribus bei Bruttemperatur schwieriger ein als bei Zimmertemperatur, — eben weil die Entfaltung aller Lebensäußerungen und damit auch die Resistenz des Mikroben bei Brutwärme intensiv gesteigert ist. So sah BEHRING[1] bei 24-stündiger Beobachtungsdauer in Bouillon vollständige Entwicklungshemmung bei 90° schon durch einen Sublimatgehalt von 1:500000 zustande kommen, während bei 36° der gleiche Effekt erst bei einer Konzentration von 1:125000 eintrat.

2. Sehr viel schwieriger ist die einwandfreie Bestimmung des keimtötenden (desinfizierenden) Wertes eines Desinficiens.

a) Methodik. Die Aufgabe stellt sich hierbei im Prinzip folgendermaßen: „Auf die möglichst von Nährbodenresten befreiten (vgl. weiter unten!) Bakterien soll das betreffende zu prüfende Agens, unter gewissen, absolut konstant zu haltenden Bedingungen, während einer bestimmten Zeitdauer einwirken: hernach soll die schädigende Einwirkung vollständig aufhören, und die geprüften Bakterien sind in bestimmte (möglichst optimale) Bedingungen zu bringen, um daselbst auf ihre Entwicklungsfähigkeit hin beobachtet zu werden."

α) Schon bei der Auswahl der Testobjekte erhebt sich eine ganze Reihe von Schwierigkeiten. Abgesehen von dem (noch später eingehend zu würdigenden) enormen Unterschied in der Resistenz zwischen vegetativen Formen und Sporen — der in jedem Falle eine getrennte Bestimmung der für beide Arten von Objekten gültigen keimtötenden Werte nötig macht — bestehen noch sehr erhebliche Rassen- und individuelle Differenzen.

Nach R. KOCHS[6] Vorgang wird zu Desinfektionsversuchen gewöhnlich die Milzbrandspore benutzt, da dieselbe sehr charakteristische (und auf dem Nährboden nicht konfluierende, demnach leicht zählbare) Kolonien bildet und vor allem auch den Tierversuch als Kontrolle neben der kulturellen Prüfung zuläßt. Indessen zeigte schon v. ESMARCH[7], daß Milzbrandsporen verschiedener Provenienz eine sehr ungleiche Resistenz sowohl gegenüber physikalischen (3 bis

12 Minuten Resistenz gegen strömenden Dampf von 100°) als chemischen Einwirkungen (4 Tage bis 1 Monat gegen 5-proz. Karbol) aufwiesen; bestätigt von Otsuki[8], Kokubo[8a] und Dannappel[9], welch letzterer sogar nur bei 70 Proz. der von ihm gegenüber strömendem Dampf geprüften Milzbrandsporen eine Resistenz von über einer Minute, bei manchen Sporen sogar nur von 5—15 Sekunden konstatieren konnte. Dazu kommt, daß auch der gleiche Stamm, bei gleicher Behandlung (Antrocknung an Seidenfäden) keineswegs (wie ursprünglich von C. Fränkel[10] behauptet) denselben Grad von Widerstandsfähigkeit behält; die letztere kann vielmehr auch bei verschiedenen Kulturen der gleichen Rasse bedeutende Differenzen aufweisen (R. Weil[11] Paul & Krönig). Künstliche Erhöhung der Resistenz ist bis jetzt nicht gelungen; dagegen konnte R. Weil[11] durch systematische Abschwächung mittels Erhitzung haltbare „mitigierte“ Rassen des roten Kartoffelbacillus erzielen, dessen Sporen dann eine sehr konstante Resistenz (von ca. 8 Min. gegen strömenden Dampf) zeigten. Auch Hoffmann[9a] empfiehlt die Sporen eines saprophytischen Bacillus aus Gartenerde zu Desinfektionsversuchen. — Um das von einer gegebenen Kultur gewonnene Sporenmaterial einige Zeit auf annähernd konstanter Resistenz zu erhalten, empfiehlt es sich, dasselbe erst nach 2-tägiger Trocknung im Exsikkator zu benutzen und bei niederer Temperatur (7—10°) aufzubewahren; im Beginn der Trockenstarre steigt die Resistenz rasch, um dann langsam abzunehmen. Vegetative Formen sind gegen schädigende äußere Einwirkungen in alten Kulturen viel empfänglicher (Ficker[15]) als in jungen frisch ausgewachsenen; nur letztere sind daher zur Bereitung von Testobjekten zu verwenden. Uebrigens muß man, um zahlreiche innerhalb eines längeren Zeitraumes angestellte Versuchsreihen miteinander vergleichen zu können, für jede einzelne Versuchsreihe den augenblicklich geltenden Wert der Widerstandsfähigkeit feststellen; dies geschieht durch einen Kontrollversuch mit einem bekannten Desinficiens, z. B. Sublimat (Paul & Krönig[2]), oder 5-proz. Karbollösung (v. Esmarch[7]) oder durch die Kochprobe (Geppert[12a]).

Innerhalb eines und desselben Sporenmaterials kommen nun außerdem noch enorme individuelle Differenzen in Betracht, indem die Resistenz der einzelnen Individuen gegenüber der gleichen schädigenden Einwirkung um das 10—20-fache variiert (Paul & Krönig); analoge Verhältnisse gelten auch für vegetative Formen, z. B. Staphylococc. pyogen. aur. (Samter[22]). Hieraus ergibt sich zweierlei: Erstens ist es hiernach offenbar unmöglich, die Wirksamkeit eines Desinficiens gegenüber einem Mikroben durch einen absoluten Zahlenwert zu charakterisieren (z. B. „Sublimat tötet in Konzentration 1:1000 Milzbrandsporen in 60 Sekunden“); denn die verschiedenen Sporenindividuen sterben ja nach sehr ungleichen Einwirkungszeiten ab; und auch wenn man, wie dies bisher allgemein üblich, für die Beurteilung nur die definitive Abtötung sämtlicher in dem betr. Testmaterial enthaltenen Sporen zugrunde legt, so kann eine solche (für die Praxis ja unentbehrlich bleibende) kurze zahlenmäßige Charakteristik doch höchstens einen allgemein orientierenden Wert haben; für die Zwecke wissenschaftlicher Vergleichung verschiedener Desinfektionsmittel ist diese Art der Beurteilung deshalb unverwendbar, weil gerade die Widerstandsfähigkeit der wenigen als letzte übriggebliebenen Sporen sehr variiert; für wissenschaftliche Zwecke ist es daher das einzig richtige, nach dem Vorgang Paul & Krönigs[2] den ganzen Ablauf des Desinfektionsvorganges (die Absterbeordnung der verschiedenen Individuen des Testmaterials nach verschiedenen Einwirkungszeiten bis zur definitiven Abtötung) zahlenmäßig zu bestimmen. Der Verlauf dieser Absterbeordnung entspricht bei den Milzbrandsporen einem Exponentialgesetz (Paul & Krönig[2], Chick & Martin[20], Reichenbach[21]), d. h., die Abtötung der in einem gegebenen Zeitpunkt innerhalb der Einwirkung des Desinfiziens noch überlebenden Sporen erfolgt um so langsamer, je weiter der Absterbeprozeß fortschreitet — und die Anzahl der Sporen vermindert sich im Sinne einer geometrischen Reihe mit der Zunahme ihrer Resistenz. Während Paul & Krönig, sowie Chick & Martin diese zahlenmäßig festgestellte Beziehung auf eine chemische Gesetzmäßigkeit — (nach Analogie der die Inversion des Rohrzuckers beherrschenden) — zurückführten, zeigte Reichenbach, daß trotz der scheinbar vollständigen äußeren Uebereinstimmung beider Prozesse doch kein innerer Zusammenhang obwaltet, sondern daß die beobachtete Absterbeordnung der Milzbrandsporen auf individuellen Differenzen der Resistenz innerhalb des Sporenmaterials selbst beruht; denn einerseits gilt die gleiche Absterbeordnung bei Milzbrandsporen auch für physikalische Einwirkungen (Abtötung durch Hitze), wo selbstverständlich von einer chemischen Beziehung zwischen Desinficiens und Spore keine Rede sein kann, und anderer-

seits folgt die Absterbeordnung bei anderen Sporenarten einer ganz anderen Formel. Nun kommen wir zum zweiten Punkte, zur Bedeutung der Menge der Aussaat, ein Moment, auf das übrigens schon vor PAUL & KRÖNIGS grundlegenden Untersuchungen u. a. BOER[13] und GRUBER[14] hingewiesen haben; insbesondere stellte FICKER[15] fest, daß auch gegenüber physikalischen Einwirkungen die Menge des Testmaterials eine wesentliche Rolle spielt; dichte Bakterienanschwemmungen widerstehen der Erhitzung längere Zeit als verdünnte.

β) Die Zubereitung des Testmaterials für Desinfektionsversuche muß den folgenden Anforderungen gerecht werden. Zunächst dürfen die betr. Bakterien selbstverständlich nicht durch die Vorbereitung als solche geschädigt werden; zweitens müssen die Keime dem Desinficiens möglichst von Nährsubstrat befreit ausgesetzt werden — wenigstens solange es sich um Prüfung der Desinfizientien in rein wäßrigen Lösungen handelt — weil sonst komplizierte, ja unberechenbare Umsetzungen des Desinficiens mit dem Nährsubstrat Platz greifen; drittens muß das Testmaterial so beschaffen sein, daß dem Eindringen des Desinficiens keine Widerstände entgegenstehen, sondern alle einzelnen Keime wirklich von demselben erreicht werden; viertens muß eine quantitative Bestimmung sowohl der ursprünglichen Aussaat, wie auch nach verschiedenen Einwirkungszeiten des Desinficiens möglich sein; fünftens muß nach Beendigung der für den betr. Versuch vorgesehenen Einwirkungsdauer eine prompte und vollständige Entfernung des Desinficiens ausführbar sein, damit die etwa überlebenden Keime nicht noch eine weitere unkontrollierbare Schädigung erfahren*); endlich wäre es für vergleichende Versuchsreihen wünschenswert, wenn das Testmaterial eine gewisse Haltbarkeit besäße und wenigstens eine Reihe von Tagen sich unverändert erhielte.

Betrachten wir nun von diesen Gesichtspunkten aus die verschiedenen zur Prüfung der keimtötenden Wirkung angewandten Methoden! Nach der ursprünglichen, von R. KOCH[6] angegebenen Methode wurden die Keime (Milzbrandsporen) an sterilen Seidenfäden angetrocknet; die Entfernung des Desinficiens nach Beendigung der Versuchszeit suchte man durch mehrfaches Abspülen der Sporenfäden in sterilem Wasser zu erreichen. Diese Methode ist den Verhältnissen der Desinfektionspraxis nachgebildet (BEHRING[1c], BECHHOLD[23]) und verdient daher überall da Anwendung, wo es sich um die praktische Auswertung eines Desinfiziens handelt. Für vergleichende wissenschaftliche Untersuchungen (insbesondere für die Auswertung der Konzentration, in welcher eine gegebene chemische Substanz innerhalb einer bestimmten Zeit noch abtötend wirkt) ist diese Methode nicht geeignet. Abgesehen davon, daß erstens selbstverständlich die Methode nur für solche Keime anwendbar war, die das Austrocknen vertragen, sowie ferner, daß durch Krustenbildung der an dem Faden angetrockneten Kulturmassen das gleichmäßige Eindringen und die Tiefenwirkung des Desinficiens beeinträchtigt werden kann**) — liegt der hauptsächlichste Nachteil der Methode darin, daß durch bloßes Abspülen des Sporenfadens nie eine auch nur annähernd vollständige Entfernung des Desinficiens erreicht werden kann; die zurückbleibenden Reste des Desinficiens wirkten dann bei der nachfolgenden Uebertragung des Sporenfadens in Nährmaterial entwicklungshemmend, und es würde somit das Vorhandensein desinfizierender Wirkung vorgetäuscht, wo eine solche tatsächlich nicht bestand. Man suchte sich zwar vor einem solchen irrtümlichen Resultat dadurch zu schützen, daß man in denselben Nährboden noch andere unbehandelte Sporenfäden brachte und man glaubte, aus dem ungehinderten Auswachsen derselben auf das Fehlen entwicklungshemmender Stoffe im Nährsubstrat schließen zu können. Indessen gibt dieser Kontrollversuch keine Sicherheit, indem solche Sporen, die durch vorangegangene Einwirkung des Desinficiens geschädigt sind (ohne doch abgetötet zu sein) nachher gegen entwicklungshemmende Einflüsse viel empfindlicher sind als normale Keime (GEPPERT[12b], SCHNEIDER & SELIGMANN[24]) und z. B. schon durch einen Sublimatgehalt des Substrats von 1:2 Millionen vollständig am Auswachsen verhindert werden. Infolgedessen waren die mit der ursprünglichen Seidenfädenmethode gefundenen keimtötenden Werte viel zu hoch; z. B.

---

*) Eine Schwierigkeit in dieser Beziehung entsteht natürlich nur bei chemischen Desinfektionsversuchen, während bei physikalischen Agentien selbstverständlich nie solche Nachwirkungen vorkommen können.

**) Um diesen Uebelstand zu vermeiden, hat man vorgeschlagen, die Sporenfäden, statt im Dampftopf, durch trockene Hitze zu sterilisieren, weil dadurch ihr Gefüge lockerer wird.

scheinen bei dieser Versuchsanordnung Milzbrandsporen durch Sublimatlösung von 1:1000 schon in wenigen (3—7) Minuten abgetötet, während in Wirklichkeit, wie Geppert[12b] mit seiner sogleich zu besprechenden verbesserten Methode nachwies, noch nach 15 Minuten der Effekt ganz unsicher und unvollständig ist, und selbst in der Konzentration von 1:100 in 6—12 Minuten noch nicht sämtliche Sporen abgetötet werden! Geppert[12b] erreichte eine prompte und vollständige Beseitigung des Desinficiens nach beendigter Einwirkungszeit durch chemische Neutralisation, und Ueberführung in einen ungiftigen Körper (speziell beim Sublimat durch Ausfüllung desselben vermittelst Schwefelammoniumlösung in Form des unlöslichen und ungiftigen Schwefelquecksilbers). Geppert[12b] erwies gegenüber Behring[1c], daß diese Ausfällung in Sporenfaden nur unvollständig gelingt (selbst bei sehr energischer Schwefelammonbehandlung, z. B. 5 Minuten dauernde Einwirkung von 33-proz. Lösung!) und wandte daher das Testmaterial in Form von wässerigen Emulsionen an, eine Methode, die vor allem auch den Vorteil hat, ganz allgemein angewendet werden zu können, insbesondere auch denjenigen Bakterien gegenüber, welche die Austrocknung nicht vertragen. Immerhin darf auch die Emulsion in Wasser und selbst in physiologischer Kochsalzlösung nicht als ein für das Bakterienleben gleichgültiger Eingriff betrachtet werden, nachdem Ficker[15] nachgewiesen hat, daß Choleravibrionen in letzterer Lösung zum großen Teil in kürzester Frist zugrunde gehen; Kontrollversuche über das Verhalten der betreffenden Keime in der Emulsion ohne Desinfiziens sind daher unter allen Umständen erforderlich. Gewisse sehr empfindliche Bakterien (Choleravibrionen, Gonokokken) wird man kaum anders als in Nährlösung auf ihr Verhalten gegenüber Desinfektionsmitteln untersuchen können; nur muß man sich dann bei Anwendung chemischer Stoffe klar sein, daß man es nicht mehr mit der betr. chemischen Substanz an sich, sondern mit sehr komplexen Verbindungen derselben mit den organischen Körpern des Nährsubstrats zu tun hat; solche Versuche, bei denen es ja mehr auf das Verhalten des betr. Mikroben als auf die Wirkungsweise der chemischen Substanz als solcher ankommt, sollten daher immer nur mit Desinfektionsmitteln angestellt werden, deren Wirksamkeit in wässerigen Lösungen aus anderen einwandfreien Versuchen bekannt ist. — Leider bietet aber die Anwendung der Testbakterien in Form von Emulsionen noch weitere Schwierigkeiten, insbesondere betr der Vorstellung wirklich homogener Aufschwemmungen (die in gleichem Volum stets die gleiche Keimzahl enthalten), sowie betr. des Uebelstandes, daß mit der auf den neuen Nährboden übertragenen Emulsion natürlich gleichzeitig ein Teil des neutralisierten bzw. ausgefällten Desinficiens mit übertragen wird (was unter Umständen gewiß nicht gleichgültig sein wird); vor allem aber sind Bakterienemulsionen durchaus nicht haltbar (nicht einmal wenige Stunden!), so daß demnach für jede Versuchsreihe neue Emulsionen hergestellt werden müßten und dadurch das ganze Verfahren sehr zeitraubend und umständlich wird. Paul & Krönig[2] — deren überaus umfangreichen und sorgfältigen Untersuchungen wir den größten Fortschritt in der wissenschaftlichen Erkenntnis der Desinfektionsvorgänge verdankten — suchten daher eine Methodik zu schaffen, welche die Unzuträglichkeiten, die das Arbeiten mit Emulsionen mit sich bringt, vermeidet und doch die wesentlichen Vorzüge derselben: Zugänglichkeit der Mikroben gegenüber dem Desinficiens einerseits, Möglichkeit der prompten Entfernung des letzteren nach beendigter Einwirkungszeit andererseits, wahrt. Sie erreichten dies dadurch, daß sie die Keime (Milzbrandsporen und Staphylococc. pyogen. aur., die beide das Austrocknen vertragen) an Granaten in dünner Schicht antrocknen ließen; an diesen haften einerseits die Keime genügend fest, so daß sich nur verhältnismäßig wenige (und zwar immer annähernd der gleiche Prozentsatz!) während des Aufenthalts in der desinfizierenden Lösung und nachher in der zur Neutralisation angewandten Flüssigkeit ablösen; andernfalls gelingt es durch anhaltendes kräftiges Schütteln mit Wasser den größten Teil (und auch hier immer wieder annähernd denselben Prozentsatz!) der Keime vom Substrat abzulösen und zur Zählung zu bringen. Für die Brauchbarkeit der Methode sprechen die sehr gleichmäßigen numerischen Resultate derselben (vgl. bei Paul & Krönig[2]) sowie die Uebereinstimmung mit Kontrollversuchen, die an Emulsionen angestellt waren, der einzige Einwurf, der gegen die Methode gemacht werden könnte (Baumgarten[16]) bezieht sich darauf, daß nach Behandlung mit Lösungen sehr verschiedener Substanzen der Prozentsatz der abgelösten Keime möglicherweise verschieden ist, so z. B. nach Einwirkung von Alkalien (durch Aufquellen und Auflösung der Intercellularsubstanz) viel größer als nach Einwirkung von Säuren; dadurch würde dann natürlich eine geringere Desinfektionswirkung der Alkalien vorgetäuscht,

und es fragt sich, ob die in den Versuchen PAUL & KRÖNIGS[2] gefundene größere Resistenz der Bakterien gegen Alkalien, verglichen mit derjenigen gegenüber Säuren, sich nicht, wenigstens zum Teil, in dieser Weise erklärt.

γ) Während der Einwirkung des Desinficiens müssen alle übrigen Versuchsbedingungen, insbesondere die Temperatur, möglichst konstant gehalten werden (vgl. weiter unten). Der Effekt wird nach genau bestimmten, verschiedenen Einwirkungszeiten (variierend von wenigen Sekunden bis zu Stunden und Tagen) kontrolliert. Für vergleichende Versuche mit verschiedenen chemischen Desinfizientien ist es absolut notwendig, Versuchsreihen mit verschiedenen Konzentrationen jeder einzelnen Substanz anzustellen, da charakteristische Differenzen zwischen verschiedenen Desinfizientien zuweilen nur bei gewissen Konzentrationen der Lösung auftreten, während in verdünnten Lösungen diese Unterschiede (parallel mit den Unterschieden in der elektrolytischen Dissoziation, PAUL[17]) sich vollständig verwischen. Für die wissenschaftliche Vergleichung verschiedener chemischer Desinfizientien ist es ferner absolut nötig, äquimolekulare Lösungen anzuwenden, d. h. solche, die im gleichen Volum die gleiche Anzahl von Molekülen enthalten (oder in denen die betreffenden Substanzen im Verhältnis ihrer Molekulargewichte gelöst sind); die Konzentration der Lösung wird dann in der Anzahl von Litern angegeben, in der ein Grammmolekül (ein „Mol") der Substanz enthalten ist; so ist z. B. eine 0,11-proz. Sublimatlösung = „256 Liter", d. h. in 256 Litern derselben sind 271 — dies ist das Molekulargewicht von $HgCl_2$ — Gramm Sublimat enthalten.

δ) Auf die Notwendigkeit, das chemische Desinficiens nach beendigter Einwirkungszeit unschädlich zu machen, ist schon oben bei der Frage der Bereitung des Testobjekts hingewiesen worden, desgleichen auf die Unmöglichkeit, dieses Resultat durch bloßes Abspülen zu erreichen. Leider bleibt bei gewissen Desinfizientien keine andere Wahl, da für dieselben kein unschädliches Neutralisationsmittel bekannt ist (so besonders beim Phenol und seinen Abkömmlingen); in solchen Fällen kann man sich einigermaßen damit behelfen, daß man die Abspülung in Lösungen vornimmt (z. B. sehr verdünntem Ammoniak), in denen sich die den Testbakterien etwa anhaftenden Reste des Desinficiens besonders gut lösen. Bei anderen chemischen Substanzen gelingt eine chemische Neutralisation durch Ueberführung in ungiftige bzw. unlösliche Körper, so durch Ausfällung von Metallsalzen mittelst Schwefelammonium, durch Absättigung von Säuren mit verdünntem Ammoniak, von Basen mit verdünnter Essigsäure, von Jod mit Natriumthiosulfat usw. Selbstverständlich muß man sich durch Kontrollversuche vergewissern, daß das zur Neutralisation angewandte Mittel nicht etwa selbst schädigend auf die Keime einwirkt; aus diesem Grunde ist z. B. die Ausfällung des Phenols durch Brom (als Tribromphenol) für Desinfektionsversuche unbrauchbar.

Sehr bemerkenswert ist die Tatsache (GEPPERT[12c], PAUL & SARWEY[19]), daß bei langdauernder Anwendung starker Lösungen von Schwefelammonium gegenüber den mit Sublimat behandelten Sporen viel mehr derselben am Leben bleiben, als wenn die Neutralisation durch schwächere Lösungen, und mit kürzerer Einwirkungszeit, erfolgte (obgleich doch auch im letzteren Falle das Schwefelammon stets im starken Ueberschuß vorhanden war!); dies spricht dafür, daß es gelingt, nicht nur die den Testobjekten oberflächlich anhaftenden Reste des Sublimats zu beseitigen, sondern auch das bereits in die Keime eingedrungene und mit ihrem Plasma in Wechselwirkung getretene Gift, wenigstens zum Teil wieder unschädlich zu machen; offenbar ist aber die Verbindung des letzteren mit dem Plasma eine so fest verankerte, daß die Sprengung desselben nur durch sehr energische neutralisierende Wirkung gelingt; es walten hier offenbar ganz ähnliche Verhältnisse ob, wie in dem Verhalten des Tetanustoxins, vor und nach seiner Bindung mit der Nervensubstanz, gegenüber dem Antitoxin. — Diese Erkenntnis des überaus zähen Festhaltens des Desinficiens am Bakterienleibe läßt es auch als aussichtslos erscheinen, die Testbakterien nach beendigter Einwirkungszeit dadurch von dem Desinficiens zu befreien, daß man sie aus der Lösung rasch durch Zentrifugieren entfernt (SCHÄFFER[18]).

ε) Die Resultate der Desinfektionsversuche sind, nach beendigter Einwirkung und Unschädlichmachung des Desinficiens, durch Zählung der lebend gebliebenen Keime, vermittelst Aussaat auf Agarplatten und Beobachtung derselben bei Brüttemperatur festzustellen: eine Ausdehnung der Beobachtungszeit über den dritten Tag hinaus scheint nach den Erfahrungen von BEHRING und GEPPERT nicht erforderlich zu sein. Dagegen ist es eine andere Frage, ob die Keime, welche auf Agarplatten nicht mehr auswachsen, wirklich abgestorben sind oder ob sie nicht vielmehr in flüssigen

Nährböden oder im Tierkörper noch zu neuem Leben erwachen könnten. Für vergleichende Desinfektionsversuche kommt eine solche Versuchsanordnung, wegen der Unmöglichkeit quantitativer Keimbestimmung, natürlich nicht in Betracht; auch kommt es hierbei gar nicht darauf an, ob ein paar der Keime wirklich nicht vollständig „abgetötet“ sein sollten, sondern es handelt sich lediglich darum, einen bestimmten empirischen Grad der Schädigung (z. B. das Nichtauswachsen auf Agarplatten) als brauchbaren Maßstab aufzustellen und die Konstanz dieses Maßstabes durch möglichst gleichartige Gestaltung der Versuchsbedingungen (Nährboden, Reaktion, Temperatur, Beobachtungszeit) zu garantieren.

Von anderen (praktischen) Gesichtspunkten aus hingegen mag eine solche Feststellung bisweilen von Bedeutung sein; in der Tat konnte Verf. bei Erhitzungsversuchen mit Pestbacillen feststellen, daß dieselben zuweilen im Tierversuch sich noch als lebend und virulent erweisen, während das Kulturresultat (selbst bei massenhafter Einsaat in Bouillon!) negativ bleibt; ähnlich wird es sich wohl auch bei anderen empfindlichen Bakterien verhalten (Pneumo- und Gonokokken), so daß man in solchen Fällen den Ausfall der Impfung als Kriterium der gelungenen Desinfektion dem bloßen Kulturverfahren vorziehen wird; das gleiche glaubte Geppert [12c] auch betreffs der Milzbrandsporen nachgewiesen zu haben, doch stellten Behring [1c] und Hammerl [25] fest, daß dieselben vor dem endgültigen Absterben in ein Stadium gelangen, in dem sie zwar nicht mehr infektionstüchtig sind, aber doch noch auf künstlichem Substrat auswachsen. — Die Methodik der Ermittelung des desinfizierenden Wertes einer gegebenen Substanz ist also sehr kompliziert und hat auf sehr zahlreiche Faktoren Rücksicht zu nehmen, wenn man wissenschaftlich brauchbare und vor allem vergleichbare Resultate erhalten will. Sehr viele der in der Literatur niedergelegten Desinfektionsversuche sind nach durchaus ungenügenden Methoden ausgeführt und ihre Resultate haben demnach nur für eine ganz allgemeine Orientierung Wert. Grundsätze zur einheitlichen Wertbestimmung chemischer Desinfektion vgl. bei Th. Paul [17]. Für die Zwecke der Praxis wird, besonders in England, zur vergleichenden Wertbestimmung der Desinfizientien die Methode von Rideal & Walker [57] angewendet; hierbei wird — unter sonst gleichen Versuchsbedingungen — der keimtötende Wert der zu untersuchenden Substanz mit demjenigen reiner Karbolsäure verglichen; das Verhältnis der für Erreichung des gleichen Desinfektionseffektes erforderlichen Konzentration der zu untersuchenden Lösung der Konzentration der angewandten Karbolsäurelösung, der sogen. „Phenolkoeffizient“ gibt einen Maßstab für die desinfizierende Wirksamkeit.

b) Die wichtigsten Bedingungen, von welchen der keimtötende Wert eines gegebenen schädigenden Agens gegenüber einem bestimmten Mikroben abhängt, sind die folgenden:

α) Seitens der Mikroben kommen außer Substrat, Menge der Aussaat, Alters-, Rassen- und individuellen Differenzen (vgl. oben S. 446) und vor allem dem beherrschenden Unterschied zwischen vegetativen Formen und Sporen (der noch weiter unten, bei Besprechung der Theorie der Desinfektionsvorgänge seine eingehende Würdigung finden soll), noch bemerkenswerte konstante Unterschiede in der Resistenz verschiedener Arten in Betracht. Im allgemeinen ist das Verhältnis der verschiedenen Arten betreffs Resistenz den verschiedensten chemischen und physikalischen Desinfektionsmitteln gegenüber konstant; Tuberkelbacillen und Staphylococc. pyogen. aur. stellen unter den vegetativen Formen die resistentesten Arten dar (letztere von Borchow zuweilen sogar widerstandsfähiger als Milzbrandsporen befunden!), während Choleravibrionen und Gonokokken als besonders vulnerable Arten am anderen Ende der Reihe stehen. Andererseits aber gibt es auch Beispiele spezifischer Empfindlichkeit gewisser Arten gegenüber bestimmten Desinfizientien, durch welche andere Mikroben wenig oder gar nicht beeinflußt werden: so z. B. der Choleravibrio gegenüber Jodoform, Cholera- und Milzbrandbacillen gegen Malachitgrün (vgl. im speziellen Teil).

β) Seitens des Desinficiens kommt natürlich in erster Linie seine spezifische Natur und Wirksamkeit (qualitative Seite), sowie die Intensität der Einwirkung (quantitative Seite) in Betracht. Betreffs dieser Verhältnisse sei auf den an anderer Stelle dieses Handbuches von Bürgi berbeiteten chemischen Teil der Desinfektionslehre verwiesen; vgl. daselbst über die Beziehungen der desinfizierenden Wirkung zum Dissoziationsgrad, sowie zur Lipoidlöslichkeit der betreffenden Substanz u. a. m. Hier sei nur noch auf einen für die Desinfektionspraxis wichtigen Punkt eingegangen: Die Wirksamkeit der Desinfizientien in anderen als wäßrigen Lösungen, d. h. in Alkohol, Glyzerin, Oelen, eiweißhaltigen Flüssigkeiten oder Körpersäften. Schon in seiner ersten großen Desinfektionsarbeit hatte R. Koch[6] festgestellt (bestätigt u. a. von Ceppi[27] und Lenti[28]), daß alle Desinfektionsmittel, in absolutem Alkohol oder Oel gelöst, gar keine desinfizierende Wirkung ausüben (selbst nicht nach wochenlanger Einwirkung). Die Unwirksamkeit öliger Lösungen erklärt sich einfach daraus, daß die Bakterien, als aus wasserhaltiger Substanz bestehend, von Oel überhaupt nicht benetzt werden und somit mit dem Desinficiens gar nicht in Kontakt kommen; so erklärt sich auch die scheinbare Ausnahme der Sublimatlösungen in Lanolin (Gottstein[29]), welche dieselbe Wirksamkeit zeigen, wie wässerige; aber hier ist auch in der Tat gar nicht etwa das Sublimat im Lanolinfett gelöst, sondern es handelt sich vielmehr um eine wässerige Sublimatlösung, in der sich das (übrigens völlig indifferente) Fett in fein emulgiertem Zustand befindet. Bezüglich der Fähigkeit, gelöstes Desinficiens an ein wässeriges Medium abzugeben, verhalten sich ganz allgemein verschiedene Oele und Fette sehr verschieden (Breslauer[30], Scheurlen[31]); letzterer Autor ermittelte, daß ein Oel um so leichter Karbol an Wasser abgebe, je geringer sein spezifisches Gewicht ist. Diese Verhältnisse haben praktische Bedeutung betreffs der Auswahl von Konstituentien für antiseptische Salben usw.; Gelböl und Ungent. leniens sind zu diesem Zweck viel geeigneter als Olivenöl und Vaseline. Salomon[26a] empfiehlt als Salbengrundlage (unter dem Namen „Linoval") eine Leinölfettsäure, die an sich bakterizid wirkt. — In alkoholischen Lösungen liegen schon kompliziertere Verhältnisse vor; die Unwirksamkeit der Lösungen in absolutem Alkohol erklärt sich einerseits (bei den als Ionen wirkenden Desinfizientien) durch vollständige Zurückdrängung bzw. Aufhebung der elektrolytischen Dissoziation — andererseits (bei den als Moleküle wirkenden Stoffen) in Analogie mit der bekannten Tatsache, daß der Bakterienleib auch aus Farblösungen in absolutem Alkohol keine Farbstoffe aufzunehmen vermag. Nun aber werden manche Desinfizientien (Phenol, Formaldehyd) durch jeden Alkoholzusatz (schon von 5 Proz.) in ihrer Wirkung beeinträchtigt, und zwar mit steigenden Alkoholmengen immer mehr; andere Desinfizientien hingegen (z. B. Silbernitrat und Quecksilbersublimat) erfahren durch mäßigen Alkoholzusatz eine Steigerung ihrer Wirksamkeit (Optimum bei 50 Proz. bzw. 25 Proz. Alkoholgehalt) (Paul & Krönig[2b] S. 533 f.), und werden oft durch höhere Konzentrationen gehemmt. — Ganz unregelmäßig scheint das Verhalten verschiedener Desinfizientien im Glyzerin zu sein (v. Wunschheim[32]), so z. B. ergibt der Vergleich der Lösung in reinem Glyzerin mit der in Wasser für Salzsäure eine höhere, für

Schwefelsäure eine geringere Wirksamkeit in Glyzerin, während für Essigsäure kein Unterschied wahrnehmbar war.

Wenn somit schon bei Lösungen in chemisch einheitlichen und wohlbekannten Flüssigkeiten so komplizierte (und zum Teil gar nicht im voraus zu übersehende!) Verhältnisse obwalten, um wieviel mehr muß dies erst der Fall sein in Nährmedien (Bouillon usw.) und Körperflüssigkeiten (Blutserum)! Gerade diese Verhältnisse aber haben für die Praxis ihre besondere Wichtigkeit; für die Bestimmung des praktischen Desinfektionswertes einer Substanz unter solchen Verhältnissen der Anwendung bleibt als einziges Mittel, in den Desinfektionsversuchen dieselben Bedingungen zu reproduzieren, unter denen man das Desinficiens unter natürlichen Verhältnissen anwenden will (vgl. bei Lubenau[58]). Unter allen Umständen ist die Abtötung der Keime in solchen „natürlichen" Medien sehr viel schwieriger als in einfachen wässerigen Lösungen, und zwar gilt dies gleicherweise für schädigende Einwirkungen chemischer wie physikalischer Natur. Letztere Tatsache (von Ficker[15] durch Erwärmungsversuche an Choleravibrionen festgestellt) beweist, daß die Bakterien selbst in diesen ihnen adäquaten Medien resistenter (wahrscheinlich insbesondere weniger osmotischen Störungen ausgesetzt) sind als in wässerigen oder Salzlösungen. Außerdem aber kommen bei chemischen Agentien vor allem die Umsetzungen des Desinficiens mit dem leblosen Substrat in Betracht, wodurch ein Teil der betreffenden chemischen Substanz ausgefällt oder in unwirksame komplexe Verbindungen übergeführt, jedenfalls auf die eine wie die andere Weise der Desinfektionswirkung entzogen wird. Ganz besonders gilt dies von den Metallsalzen, die im Blutserum sehr viel von ihrer sonstigen Wirksamkeit einbüßen; während die Milzbrandsporen in wässeriger Lösung durch Sublimat in der Verdünnung von 1:1000 schon binnen 30 Minuten sicher abgetötet werden, ist dieser Effekt in eiweißhaltigen Lösungen mit Sicherheit erst nach 24 Stunden zu erreichen und selbst bei Verwendung einer Sublimatlösung von 1:100 erst in 80 Minuten. Die Bindung des Sublimats an die Eiweißkörper, die in solchen Lösungen stattfindet, zeigt sich nicht sogleich in der Ausfällung eines Quecksilber-Albuminat-Niederschlags; letztere tritt erst ein, wenn der Sublimatgehalt des Serums 0,25 Prom. übersteigt. Aber auch solange eine solche Ausfällung noch nicht vorhanden ist oder falls dieselbe durch Zusatz geeigneter Mittel, die zur Bildung komplexer Hg-haltiger Ionen führen, hintangehalten wird, tritt doch die Verringerung des desinfektorischen Wertes des Sublimats unaufhaltsam ein. Immerhin wird es aus praktischen Gesichtspunkten zweckmäßig sein, die Bildung solcher Niederschläge zu verhindern, da in ihrem Innern event. Mikroben mechanisch mitgerissen und so der Desinfektionswirkung entzogen werden können; zu diesem Zweck ist zuerst von Laplace[33] ein Zusatz von 5 Teilen Weinsäure oder Salzsäure auf einen Teil Sublimat vorgeschlagen; meist wird hierzu NaCl verwendet.

Unter den allgemeinen Bedingungen, die den Desinfektionseffekt bestimmen, ist vor allem des beherrschenden Einflusses der Temperatur zu gedenken, der sich hier im gerade entgegengesetzten Sinne wie bei der Entwickelungshemmung geltend macht; Erhöhung der Temperatur steigert den Desinfektionseffekt stets sehr erheblich (Heine[34], Nocht[35], Hünermann [bei Behring[1d]], Heider[36], Madsen & Nyman[26]); vgl. Zahlen weiter unten im speziellen Kapitel über Seifen. Diese Tatsache stimmt mit allem überein, was wir auch sonst von Beschleunigung chemischer Reaktionen durch höhere Temperaturen wissen; außerdem ist Vrijheid[37] geneigt, aus der zwischen 35—40° (Auskeimungstemperatur für die Milzbrandsporen!) ganz rapid auftretenden Steigerung den Schluß zu ziehen, daß bei dieser Temperatur die Sporenhaut leichter permeabel wird. — Hierher gehört auch die zuerst durch v. Esmarch[38] und Kokubo[39] festgestellte Tatsache, daß die desinfizierende Wirkung des strömenden Wasserdampf durch Zusatz von ganz geringen Mengen flüchtiger chemischer Desinfizientien zum verdampfenden Wasser (1 Proz. Kreosot, Trikresol, Essigsäure und sogar schon 0,1 Proz. Formalin) in ganz erstaunlichem Grade gesteigert wird; Sporen von Kartoffel-

bacillen, die dem gewöhnlichen strömenden Wasserdampf von 100° bis zu 2 Stunden Trotz bieten konnten, erwiesen sich bei Zusatz von 1 Proz. Formaldehyd zum Dampf schon binnen 2 Minuten als abgetötet. — Ueber die praktische Verwendung dieser Erfahrung zwecks kombinierter Wasserdampf-Formaldehyddesinfektion im Rubner-Apparat vgl. später.

3. Was das Wesen der Desinfektionswirkung anlangt, so ist bei der Mannigfaltigkeit der wirksamen Agentien schon von vornherein zu erwarten, daß die destruktiven Vorgänge, die sich an der Bakterienzelle abspielen, sehr verschiedener Natur sein müssen. In einzelnen Fällen (Absterben durch Austrocknen oder in Wasser) handelt es sich höchst wahrscheinlich um osmotische Störungen, die bei empfindlichen Bakterien zur Abtötung vollständig ausreichen. Andermal kommt das Absterben der Bakterien lediglich dadurch zustande, daß der Selbstzersetzungsprozeß des lebenden Plasmas so gesteigert wird, daß die Assimilationsvorgänge damit nicht mehr gleichen Schritt halten können (vgl. Bd. I, S. 87); in dieser Weise erklärt sich z. B. die keimtötende Wirkung mäßiger Erwärmung (40—60°) bei längerer Einwirkung. In anderen Fällen erfolgt das Absterben durch Oxydation des lebenden Plasmas, die bis zu vollständiger Verbrennung desselben fortschreiten kann (so z. B. bei Einwirkung von Cl, Ozon, Belichtung). Andere Desinfizientien wirken durch Auflösung des Bakterienleibes; hier sei an die Wirkung des Antiformins (vgl. Bd. I, S. 80) sowie an die Beziehungen der desinfizierenden Wirkung zur Lipoidlöslichkeit erinnert. Am häufigsten aber, und insbesondere bei den für die Desinfektionspraxis klassischen Mitteln (Hitze, Metallsalze, Phenol und seine Derivate), ist die desinfektorische Wirkung auf eine Koagulation des lebenden Plasmas der Bakterienzelle zurückzuführen. Alle energischen (sporentötenden) Desinfizientien sind auch stark eiweißfällend (Weyland[40]); auch zeigt sich in Phenollösungen mit Salzzusatz ebensowohl eine Steigerung der eiweißfällenden wie der desinfizierenden Wirkung. (Aber nicht alle eiweißfällenden Mittel sind gute Desinfizientien; vgl. z. B. Alkohol und Tannin; es ist ja auch vorauszusehen, daß lebendes und totes Eiweiß sich vielen Reagentien gegenüber verschieden verhalten!) Besonders fruchtbar ist die Auffassung vieler Desinfektionsvorgänge als auf Koagulation beruhend für das Verständnis der bei der Hitzedesinfektion (vgl. daselbst weiter unten) auftretenden und geradezu beherrschenden Gegensätze zwischen trockener Hitze (ungesättigtem, überhitztem Dampf) einerseits, feuchter Hitze (gesättigtem oder gespanntem Dampf) andererseits, — sowie betreffs der Resistenz der vegetativen Formen einerseits, der Sporen andererseits (Rubner[41]). In beiden Fällen ist der Wassergehalt das ausschlaggebende Moment. Vegetative Formen enthalten ca. 80 Proz. Wasser, während die Leibessubstanz der Sporen einen sehr konzentrierten wasserarmen Eiweißkörper darstellt; solche Eiweißkörper sind aber nach Lewith[42] und Haas[43] sehr schwierig und erst bei sehr hohen Temperaturen koagulierbar (Eiweiß von 6 Proz. Wassergehalt bei 145°, wasserfreies Eiweiß erst bei 170°). Trockene Hitze kann daher auf Sporen erst bei Temperaturen (140—170°) wirken, bei denen dieselbe chemische Umsetzungen hervorruft, wie solche sich ja auch in der Braunfärbung von Wolle Baumwolle usw. kundgeben. Feuchte Hitze

(insbesondere gesättigter Dampf) hingegen bewirkt durch Wasserabgabe an die (im trockenen Zustand überaus hygroskopischen) Keime zunächst Quellung und dann Gerinnung ihrer Leibessubstanz.

Was die Koagulation durch chemische Einwirkungen, insbesondere Metallsalze anlangt, so ist durch Versuche von Löw an Algen, von Mann[44] an Hefezellen nachgewiesen, daß durch Reduktion der Metallsalze zu niederen Oxydationsstufen oder sogar zum Metall selbst eine Speicherung und Fixierung des letzteren im Zellleib stattfindet. Ferner konnte Behring[1a] an den Doppelcyaniden der Metalle, die durch lebloses Eiweiß fast gar nicht angegriffen werden und demnach rein den Effekt der Reduktion durch das lebende Plasma zeigen, — vermittelst vergleichender Prüfung ihres entwickelungshemmenden Wertes und ihrer Giftwirkung auf höhere Tiere zeigen, daß zwischen beiden Reihen ein vollständiger Parallelismus besteht und daß demnach in beiden Fällen der gleiche Reaktionsvorgang mit dem lebenden Plasma zugrunde liegt.

Außer den bisher betrachteten allgemein wirksamen Desinfizientien (deren Effekt in ziemlich gleichartiger Weise den verschiedensten Bakterienarten gegenüber zutage tritt) gibt es nun aber auch noch spezifisch schädigende Agentien. Dies ergibt sich einmal aus der schon oben (S. 450) berührten elektiven Empfänglichkeit gegenüber gewissen Arten; ihre Vollendung erreicht diese Elektion einerseits in den spezifischen Antikörpern des Blutserums immunisierter Tiere (die ihre Wirkung nur einer einzigen gegebenen Art gegenüber manifestieren) andererseits in der „Chemotherapie“ (vgl. weiter unten).

Diese weitgehende Elektion hat übrigens Analoga auch auf anderen Gebieten, nämlich in dem elektiven Verhalten der Bakterien gegenüber Nährstoffen und gärfähigem Material, sowie in dem gleichen Verhalten ungeformter Enzyme gegenüber den Zuckerarten usw. (vgl. in C. Flügges „Mikroorganismen“, 3. Aufl., 1896, Bd. I, S. 150, 214, 268); hier wie dort liegt der letzte Grund der Elektion in dem hochkomplizierten „asymmetrischen“ Bau (E. Fischer) der dabei beteiligten lebenden sowohl als leblosen chemischen Substanzen, der eine Reaktion nur mit bestimmten, analog konstituierten Agentien gestattet (so wie ein Schloß sich nur mit seinem eigenen, nicht mit jedem beliebigen Schlüssel öffnen läßt). — Das Vorhandensein spezifisch schädigender Desinfizientien zeigt sich aber ferner noch in der physiologischen Besonderheit ihrer Wirkung, wie z. B. Lähmung der Malariaplasmodien durch Chinin, sowie Anästhesierung (an der Aenderung des chemotaktischen Verhaltens erkennbar!) von Bakterien durch gewisse Dosen von Aether und Chloroform, ohne daß die übrigen Lebensfunktionen beeinträchtigt wurden (Rothert[45]); ja es kann sogar das gleiche Agens (z. B. Kupfersalze) in gewissen (sehr schwachen) Konzentrationen lediglich eine spezifische (oligodynamische) Wirkung ausüben, während in höheren Konzentrationen die eigentliche desinfektorische Wirkung (durch Koagulation des Plasmas) eintritt, — und es sind sogar die morphologischen Veränderungen, die an der (Algen-)Zelle eintreten, die beiden Arten der Schädigung grundverschieden; vgl. bei Ficker[15], S. 49.

Die Unterscheidung zwischen allgemein und elektiv wirkenden Desinfizientien hat endlich noch eine große Bedeutung für die Frage der Möglichkeit einer „inneren Antisepsis“, d. h. einer Abtötung von Krankheitserregern in Blut und Geweben des infizierten Organismus.

Praktische Ergebnisse sind in dieser Beziehung bisher auf zwei Wegen erreicht worden: erstens durch spezifische Serumtherapie, zweitens (und ganz besonders in den letzten Jahren durch die Forschungen von Ehrlich) durch Chemotherapie“, d. h. durch direkte Einwirkung chemischer Stoffe, wie Chinin bei Malaria, Hg bei Syphilis, organischen Arsenpräparaten und Farbstoffen bei Spirochäten- und Trypanosomeninfektionen. Hier müssen wir uns

selbstverständlich nur mit diesen prinzipiellen Andeutungen begnügen und betreffs aller Einzelheiten auf die einschlägigen speziellen Kapitel dieses Handbuchs verweisen. Jedenfalls sind Erfolge nur mit ganz elektiv wirksamen Substanzen, meist von sehr komplizierter chemischer Struktur, zu verzeichnen, und zwar fast ausschließlich gegen Protozoen- und Spirochäteninfektionen. SEIBERT[45a] will mit Kampferinjektionen Abtötung von Pneumokokken im Organismus erhalten haben. Die gegen Bakterien wirksamen Antiseptika, insbesondere die Metallsalze und Phenolderivate, sind aber für diesen Zweck unverwendbar, da sie auf tierische Zellen weit stärker giftig wirken als auf Bakterien.

Dieses Verhältnis der „relativen Giftigkeit" hat BEHRING[1a] zahlenmäßig in folgender Weise ausgedrückt; für Karbolsäure z. B. ist die tödliche Dosis für höhere Tiere bereits bei einer Dosis von 1:3000 Körpergewicht erreicht, — während Entwickelungshemmung von Milzbrandbacillen im Blutserum erst bei einem Verhältnis von 1:500 eintritt; also ist die Karbolsäure 6mal giftiger für die Tierkörper als für den Milzbrandbacillus. In der Tat ergaben die Versuche von R. KOCH[6], LÖTE[46], BAUMGARTEN & WASHBOURN[47] vollständig negative Resultate betr. innerer Antisepsis bei Milzbrand; immerhin ist es BEHRING[1a] einige Male gelungen, infizierte Kaninchen dadurch zu retten, daß er unmittelbar vom Zeitpunkt der Infektion ab und während 2—3 Tagen fortgesetzt, durch wiederholte intravenöse $AgNO_3$-Injektionen, in ihrem Blut einen Silbergehalt von 1 : 15000 erhielt; doch kam dabei das Leben der Tiere durch Silberintoxikation in äußerste Gefahr. Auch bei Impftuberkulose hatte CORNET[48] mit den verschiedensten Mitteln absolut negative Resultate.

Auch die von BACCELLI und MARAGLIANO[49a] als Heilmittel gegen eine Reihe der verschiedensten Infektionen (insbesondere auch Tierkrankheiten) empfohlenen intravenösen Sublimatinjektionen haben sich nicht bewährt (SERAFINI[48a], SPISSU[49]) — (abgesehen natürlich von Syphilis, wo das Hg spezifisch wirkt!). Dasselbe läßt sich heute auch von der seitens CREDÉ[50] inaugurierten Therapie septischer Infektionen mit kolloidem Silber, „Kollargol" (teils als Schmierkur angewandt, teils intravenös injiziert) aussagen; nach der unter R. PFEIFFERS Leitung seitens E. COHN[51] ausgeführten Prüfung (daselbst Literatur) in vitro und im Tierkörper steht fest: erstens, daß dem kolloiden Silber zwar ein ausgesprochenes entwickelungshemmendes Vermögen (Grenzwert für Staphylococc. pyog. aur. schon bei 1:5000 in Blutserum), aber nur ein sehr geringer keimtötender Wert zukommt (Staphylokokken in destilliertem Wasser bei Ag-Gehalt von 1:100 erst in 10 Stunden abgetötet!); zweitens, daß das Kollargol schon 45 Minuten nach seiner Einführung in die Blutbahn im kreisenden Blut nicht mehr nachweisbar ist, sondern rasch in den Organen in Form eines unlöslichen, jeder antibakteriellen Wirksamkeit entbehrenden Niederschlags abgelagert wird. Auch mit Anwendung von Formalin zur inneren Antisepsis hatte UHLAND[56] gänzlich negative Ergebnisse. Eine richtige Vorstellung von der Schwierigkeit innerer Antisepsis kann man sich machen, wenn man sieht, wie schwierig es schon ist, am infizierten Organismus eine lokale desinfizierende Wirkung mit einer gewissen Tiefenwirkung zu erreichen; immerhin sind auch hier positive Erfolge zu verzeichnen, wie z. B. die Ag-Behandlung der Gonorrhöe, die lokale Diphtherie-Therapie nach LÖFFLER[52] (durch eine Mischung von 4 Proz. Eisenchlorid mit Alkohol und Toluol; die Mischung tötet dicke Kulturschichten von Diphtheriebacillen binnen 5 Sekunden ab!), sowie die Heilversuche BOERS[53] an diphtherieinfizierten Meerschweinchen vermittelst Jodtrichlorid, Auronatrium chlorat. usw. Dagegen ist z. B. bis jetzt auf dem Gebiete der Darmdesinfektion trotz zahlreicher Versuche kein nennenswerter Erfolg erzielt worden (ESCHERICH[54], STERN[55]). Ueber Händedesinfektion vgl. das betreffende Kapitel im Abschnitt „Desinfektionspraxis".

Literatur.

1a. BEHRING, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Leipzig 1894.
1b. — Centralbl. f. Bakt., 1888, Nr. 1.
1c. — Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 29.
1d. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 403.

2a. Paul & Krönig, Zeitschr. f. physikal. Chem., Bd. 21, 3, **1896**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1, **1897**.
2b. — — Münch. med. Wochenschr., **1895**, Nr. 12.
3. Kossiakoff, Ann. Pasteur, **1887**, p. 465.
4. Trambusti, Lo Speriment., **1892**, p. 29.
6. Danyscz, Ann. Pasteur, **1900**, Nr. 10.
6. Koch, R., Mitt. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 234.
7. v. Esmarch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 667, **1888**.
8. Otsuki, Diss. Halle **1899**.
8a. Kokubo, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, Nr. 7, **1903**.
9. Dannappel, Ref. Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 6, 841, **1900**.
9a. Hoffmann, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1907**, Nr. 16.
10. Fränkel, C., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 524, **1889**.
11. Weil, R., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 30, Nr. 13/14, **1901**.
12a. Geppert, Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 11.
12b. — Ebenda, **1889**, Nr. 36/37.
12c. — Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 25, 32, 37.
13. Boer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 472, **1891**.
14. Gruber, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 11, Nr. 3/4, **1891**.
15. Ficker, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, **1899**.
16. Baumgarten, Baumgartens Jahresber., **1897**, S. 990 f., Fußnote.
17. Paul, Th., Entwurf zur einheitlichen Wertbestimmung chem. Desinfektionsmittel. Berlin, Springer, **1901**.
18. Schäffer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, 173.
19. Paul & Sarwey, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 12; Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 27, 761 und Bd. 29, 152.
20. Chick & Martin, Journ. of hyg., Vol. 8, 654, **1908**.
21. Reichenbach, Beil. z. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47, 75, **1910**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 69, Nr. 1, **1911**.
22. Samter, Arb. a. d. Inst. f. Infektionskrankh. Bern, H. 2. Jena, G. Fischer, **1908**.
23. Bechhold, Zeitschr. f. angew. Chemie, **1909**, S. 2033.
24. Schneider & Seligmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 58, 413, **1908**.
25. Hammerl, Arch. f. Hyg., Bd. 14, 116, **1892**.
26. Madsen & Nyman, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, 388, **1907**.
26a. Salomon, Med. Klinik, **1908**, Nr. 29.
27. Ceppi, Ref. Baumgartens Jahresber., **1893**, S. 557.
28. Lenti, Ann. inst. d'igien., Roma, T. 3, 518.
29. Gottstein, Therap. Monatsh., **1889**, März.
30. Breslauer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 165.
31. Scheurlen, Arch. f. Hyg., Bd. 25, 373.
32. v. Wunschheim, Ebenda, Bd. 39, Nr. 2, **1900**.
33. Laplace, Deutsche med. Wochenschr., **1887**, S. 866.
34. Henle, Arch. f. Hyg., Bd. 9, 192.
35. Nocht, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, 521.
36. Heider, Arch. f. Hyg., Bd. 15, 341.
37. Vrijheid, Ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, S. 819.
38. v. Esmarch, Hyg. Rundschau, **1902**, Nr. 19.
39. Kokubo, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, Nr. 3.
40. Weyland, Ebenda, Bd. 21, 799, **1897**.
41. Rubner, Hyg. Rundschau, **1899**, Nr. 7.
42. Lewith, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 26, 641, **1890**.
43. Haas, Prag. med. Wochenschr., **1876**, Nr. 34/36.
44. Mann, Ann. Pasteur, **1894**, p. 785.
45. Rothert, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 30, 38.
45a. Seibert, Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1834.
46. Löte, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 189, **1887**.
47. Baumgarten & Washbourn, Ebenda, Bd. 5, Nr. 4, **1889**.
48. Cornet, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 98, **1888**.
48a. Serafini, Ref. med., Vol. 2, Nr. 4/5, **1902**.
49. Spissu, Ebenda, Nr. 9.
49a. Maragliano, Gaz. degli ospedali, **1903**, Nr. 125.
50. Credé, Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 37.
51. Cohn, E., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 32, Nr. 10/11, **1902**.
52. Löffler, Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 10; Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 16, 955, **1895**.

53. Boer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, 154, **1891**.
54. Escherich, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 2, Nr. 21, 1887.
55. Stern, R., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 88, **1902**.
55a. — Internat. Beitr. z. innern Med. Zum 70. Geburtstage von E. v. Leyden, Bd. 1, S. 581. Berlin, Hirschwald, **1902**.
56. Uhland, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 57, Nr. 2, **1910**.
57. Rideal & Walker, Journ. roy. sanit. inst., Vol. 24, 424, **1903**; Vol. 27, 17, **1906**.
57a. Rideal, Journ. of trop. med. and hyg., Vol. 11, Nr. 9, **1908**.
58. Lubenau, Hyg. Rundschau, **1907**, Nr. 5.

II. Physikalische Desinfizientien.

1. Die Resistenz der Bakterien gegen Austrocknen hat schon im ersten Band dieses Handbuches S. 225f., im Zusammenhang mit der Frage der Verstäubbarkeit lebender Keime ihre Behandlung gefunden. Literatur bei Ficker[1].

2. Ebenso wie das Austrocknen spielt auch das Licht in der Natur eine sehr bedeutende Rolle bezüglich der Vernichtung von Bakterien, und diesen beiden Faktoren vereint erliegen wohl schließlich die meisten Keime in einiger Zeit. Die Schädigung von Bakterien durch Licht wurde zuerst von Downes & Blunt[2] in Faulflüssigkeiten beobachtet, sodann (um aus der Literatur nur die auf pathogene Keime bezüglichen Resultate herauszugreifen!) von Arloing[3] für Milzbrandbacillen und -sporen, von Buchner[4] und Janowski[8] für Typhus- und Colibacillen, sowie Choleravibrionen, von R. Koch[5], Migneco[6], Jousset[7] und Treskinskaja[7a] für den Tuberkelbacillus festgestellt. Eingehende Literaturverzeichnisse bei Raum[9] und Dieudonné[10]. Unter den Bedingungen der Lichtwirkung ist in erster Linie die Intensität des Lichtes zu nennen: direktes Sonnenlicht wirkt viel stärker als diffuses Tageslicht und bewirkt oft schon nach wenigen Stunden vollständige Abtötung (Kruse[11], Neumark[8a]): diffuses Tageslicht schädigt einige Arten, z. B. Tuberkelbacillen, erst nach tagelanger Exposition. Im Sommer oder in größerer Höhe ist, wie zu erwarten, die bakterizide Wirkung des Lichtes stärker (Treskinskaja[7a]). Elektrisches Bogenlicht wirkt gleichfalls langsamer als direkte Besonnung (Buchner und Minck[12], Santori[13], Geisler[14], Chmelewsky[15]). Es ist nicht angängig, die durch das Licht hervorgerufene Bakterienschädigung auf die begleitende Temperaturerhöhung zu beziehen; mag letzteres Moment auch im gleichen Sinne mitwirken (Wiesner[9a], Thiele & Wolf[10b]) — so ist doch die bakterizide Wirkung des Lichtes vollständig erhalten, auch wenn dasselbe durch Absorption in einer dicken Wasserschicht oder Alaunlösung sämtlicher begleitender dunkler Wärmestrahlen beraubt war (Dieudonné[10], Buchner[12]); letzterer Autor fand, daß im Flußwasser die Wirkung des Sonnenlichts bis zu 1,6 m Tiefe ungeschwächt und bis 3 m Tiefe noch eben merklich sich fortsetzt; wahrscheinlich spielt auch das Licht in der sog. „Selbstreinigung der Flüsse" (vgl. Bd. 1, S. 249) eine erhebliche Rolle (Rapp[27a]). Alle Beobachter sind darüber einig, daß die ultraroten, roten und gelben Strahlen des Spektrums wenig oder gar nicht wirksam sind und daß die Wirkung hauptsächlich dem am stärksten brechbaren Teil des sichtbaren Spektrums sowie den ultravioletten Strahlen zukommt (Thiele & Wolf[10a], Bie[11a], Hertel[12a], Gardenghi[14a], Cernovodeanu & Baloni[15a]). Sehr viel ultraviolette Strahlen werden durch Funkenentladung hochgespannter Induktionsströme erzeugt (besonders bei Verwendung von Aluminium-Elektroden, nach Görl[16]); solches Licht hat stark bakterizide Eigenschaften (Strebel[17]); ebenso das sog. „Eisenlicht", d. h. elektrisches Bogenlicht mit Verwendung von Eisenelektroden (Chatin & Nicolaou[17a]), desgleichen das Licht von Quecksilberdampflampen (Keller[15b]). Auch das von (vorher belichtetem) Schwefelstrontium ausgestrahlte Phosphoreszenzlicht wirkt bakterizid; Roth[18] fand verschiedene Krankheitserreger nach 7—8-stündiger Exposition abgetötet. Sehr bemerkenswert ist die Steigerung der mikrobiziden Wirkung des Lichtes in Lösungen fluoreszierender Farbstoffe (Erythrosin, Eosin, Fluorescein), wie sie zuerst gegenüber Infusorien (Paramäcien) durch v. Tappeiner[20], Raab[19], Ullmann[22], Halberstädter[21], später, wenn auch in geringerem und je nach den Arten sehr verschiedenem Grade auch gegenüber Bakterien (v. Tappeiner & Jodlbauer[23], Reitz[24], G. Dreyer[25], Hertel[12a]) festgestellt worden ist. Hierbei können selbst sonst unwirksame (gelbe) Strahlen aktiviert werden, während allerdings rote Strahlen unwirksam bleiben (Huber[26], Mettler[27]). Die ganze

Erscheinung steht in Analogie zu der aus der photographischen Technik bekannten Sensibilisierung der Platten durch Anwendung der oben genannten Farbstoffe, wobei durch die Anwesenheit des Farbstoffes auch die sonst unwirksamen weniger brechbaren Strahlen zur Absorption und photochemischen Wirkung in der Platte befähigt werden; vgl. über die Theorie der Sensibilisierung bei Halberstädter[21]. Ob jedoch diese Erklärung für sich allein zur Erklärung der „photodynamischen" Wirkung der Farbstoffe gegenüber Mikroorganismen ausreicht, erscheint zweifelhaft, da zahlreiche Substanzen, die in der Photographie als Sensibilisatoren verwendet werden, keine solche photodynamische Wirkung gegenüber Mikroben zeigten und letztere nach Tappeiner nur fluoreszierenden Stoffen zukommt und überdies an die Gegenwart freien Sauerstoffs gebunden ist (Tappeiner).

Für das Verständnis der bakteriziden Wirksamkeit des Lichtes ist die Tatsache von Bedeutung, daß auch in sterilen Nährsubstraten bei Belichtung photochemische Veränderungen erfolgen, die sich in einer deutlichen Entwicklungshemmung gegenüber nachträglicher Aussaat (auch wenn letztere vollständig im Dunkeln gehalten wird) dokumentieren; Kruse[11] fand die Entwicklungshemmung von ungefähr dem gleichen Grade, wie die durch einen $^1/_4$-proz. Karbolsäurezusatz bedingte. Was die Natur der dabei entstandenen bakterienfeindlichen Stoffe anlangt, so kommen wahrscheinlich, je nach den Versuchsbedingungen sehr verschiedene Arten von chemischen Körpern in Betracht. Duclaux[28] sah in belichteter Raulinscher Flüssigkeit aus Weinsteinsäure Formaldehyd entstehen; Kruse[11] konstatiert, daß in den gebräuchlichen Nährmedien die in Rede stehenden (hitzebeständigen!) Stoffe nur aus eiweißähnlichen Körpern (Pepton u. dgl.) entstehen und daß zu ihrer Bildung die Anwesenheit freien Sauerstoffs erforderlich sei. Bei Sauerstoffabschluß ist die bakterienschädigende Wirksamkeit des Lichtes stark vermindert (Roux[31], Momont[32], Dieudonné[10], Tizzoni & Cattani[33], Wesbrook[34], Kedzior[35]). Mit diesen Tatsachen stimmt die Beobachtung von Richardson[29] und Dieudonné[10] überein, wonach in belichteten organischen Substraten bei Luftzutritt Wasserstoffsuperoxyd entsteht; nach Novy & Freer[30] entstehen auch organische Peroxyde; alle diese Körper äußern (zum Teil sogar recht starke) bakterizide Wirkungen und sind daher wohl geeignet, zur Erklärung des schädigenden Einflusses des Lichtes auf Bakterien herangezogen zu werden. Andererseits erklärt Hertel[12a] die mikrobizide Wirkung des Lichts durch Reduktionswirkung. Jedenfalls kommt die Abtötung der Mikroorganismen durch das Licht nicht etwa ausschließlich auf indirektem Wege, durch photochemische Veränderung des Substrats zustande; auch vom Nährsubstrat abgehobene und angetrocknete Bakterien werden durch Belichtung getötet (Ward[36], Kruse[11]), und zwar im trockenen Zustand schwieriger als im feuchten (Momont[32], Neumark[8a]); ferner tritt bei gleicher Dauer der Belichtung eine viel intensivere Schädigung ein, wenn die ausgewachsene Kultur exponiert wird, als wenn zunächst das Substrat für sich allein belichtet und dann besät wird; endlich ist die Wirksamkeit der ultravioletten Strahlen, im Gegensatz zu derjenigen der sichtbaren Teile des Spektrums, nicht an Gegenwart freien Sauerstoffs gebunden (Bie[11a], Thiele & Wolf[10]).

Was die praktischen Konsequenzen der Erkenntnis der bakteriziden Wirkung des Lichts anlangt, so macht sie in erster Linie die längst bekannte Tatsache verständlich, daß sich die Krankheitserreger in der unbelebten Natur am besten in dunklen geschlossenen Räumen, im Innern von Wäschebündeln usw. halten, während sie bei Zutritt von Licht und Luft rasch unterliegen. Auch kann man unter Umständen (besonders unter primitiven Verhältnissen und in heißen Klimaten, wo die Sonnenwirkung eine sehr energische ist) von der „Sonnendesinfektion" sehr wohl auch praktischen Gebrauch machen; doch muß man sich immer bewußt bleiben, daß die desinfizierende Wirkung sich nur auf die oberflächlichsten Schichten der Objekte beschränkt und in die Tiefe derselben gar nicht eindringt (v. Esmarch[37]). In technischer Beziehung haben die ultravioletten Strahlen zur Sterilisation von Trinkwasser und Milch Verwendung gefunden (Bertarelli[46], Henri & Stodel[47]). Auch

zu therapeutischen Zwecken am Menschen hat die Belichtung in letzter Zeit weite Anwendung gefunden, insbesondere gegenüber oberflächlichen Prozessen (Lupus usw.); vgl. über die Prinzipien der Finsenschen Lichtbehandlung bei Bie[38] und insbesondere über die günstigen Erfolge bei Lupus bei Finsen[39]. Indessen erscheint es doch recht fraglich, ob die beobachteten (unzweifelhaften) günstigen klinischen Erfolge auf bakterizider Wirkung des Lichts, oder nicht vielmehr auf Gewebsreiz beruht; nach Klingmüller & Halberstädter[40] wurden wegen der in der Haut stattfindenden starken Absorption der Strahlen selbst nahe der Oberfläche gelagerte T.-B. nicht abgetötet. (Auch hier kann übrigens durch Sensibilisierung des Gewebes mittels Injektion von Farbstoffen eine erhebliche Tiefenwirkung erreicht werden; vgl. bei G. Dreyer[25] und Odier[41].) Andererseits kann der durch die Belichtung gesetzte Gewebsreiz die Körperzellen sogar ungünstiger beeinflussen als die eingedrungenen Mikroorganismen; so konnte Drygalski[42] konstatieren, daß milzbrandinfizierte Mäuse unter Bestrahlung seitens einer Glühlampe sogar eher starben als die Kontrolltiere; auch bei einer menschlichen Infektionskrankheit, der Variola, ist ja der Einfluß der chemisch wirksamen Lichtstrahlen ein entschieden ungünstiger, während in rotem (chemisch unwirksamen!) Licht die Vereiterung der Pusteln vermieden wird und die Heilung viel rascher von statten geht (Finsen[43], Engel-Bey[44], Baer[45]).

3. Röntgenstrahlen fanden Mink[48], Wittlin[49], Blaise & Sambuc[50], Zeit[51], Russ[52] vollständig wirkungslos, letzterer Autor selbst bei einer Exposition von 48-stündiger Dauer und einem Abstand der Röhre von nur 20 mm. Demgegenüber stehen die positiven Erfolge von Rieder[39a], der schon nach einer Einwirkung von nur 20—30 Minuten (und bei Ausschluß aller sekundär wirksamen Momente) auf Aussaaten von Choleravibrionen und Colibacillen Entwickelungshemmung und sogar Abtötung zustande kommen sah; ausgewachsene Kulturen sind viel resistenter. Auch das Lyssavirus wird durch einstündige Einwirkung von Röntgenstrahlen abgeschwächt (Frantzius[53]). — Jedenfalls kommen auch hier die am Menschen beobachteten Heilerfolge nach Anwendung von Röntgenstrahlen bei oberflächlichen infektiösen Prozessen nicht auf Rechnung bakterizider Wirkung, sondern vielmehr von Gewebsreizung. — Im Tierversuch konnte Rieder[39a] keinerlei günstigen Einfluß der Bestrahlung auf Allgemeininfektionen (Eiterkokken, Milzbrand) feststellen, im Gegenteil schien die Bestrahlung die Tiere sogar ungünstig zu beeinflussen. Dagegen schienen lokale tuberkulöse Prozesse an der Impfstelle durch die Bestrahlung im Fortschreiten gehindert zu werden.

Die Radiumstrahlen üben in unmittelbarer Nähe der wirksamen Substanz (bis zu wenigen Zentimeter Entfernung) entwickelungshemmenden Einfluß auf Bakterien aus, wobei der Einfluß aller in Betracht kommenden sekundären Momente durch Kontrollversuche ausgeschlossen wurde (R. Pfeiffer & Friedberger[54], Aschkinass & Caspari[55]); Hoffmann[56] und Green[57] konnten bei mehrtägiger Bestrahlung sogar Abtötung von Milzbrandsporen beobachten. Auch die Radium-Emanation übt (bei genügender Konzentration und Einwirkungsdauer) entwickelungshemmende und bakterizide Wirkungen aus (Jansen[58], Dorn, Baumann & Valentiner[59]). Die antibakterielle Wirkung kommt jedoch nur der leicht-absorbierbaren Gruppe dieser Strahlen zu, während die schwer-absorbierbaren Strahlen derselben Gruppe (die ja bekanntlich noch durch dicke Metallplatten hindurchgehen!) keinerlei Einfluß auf Bakterien auszuüben vermögen. Auch hier erscheint also vorläufig, wegen des Mangels einer Tiefenwirkung, die therapeutische Anwendung bei menschlichen Infektionen ausgeschlossen.

4. Die Einwirkung elektrischer Ströme auf Bakterien hat gleichfalls bis jetzt zu keinen greifbaren Erfolgen geführt, wenigstens soweit es sich um direkte Wirkungen des Stromes handelt und indirekte Wirkungen (Elektrolyse, Erwärmung, Ozon) ausgeschlossen sind. Thiele & Wolf[60] sowie Zeit[51] sprechen dem elektrischen Strom als solchem (ob Gleich- oder Wechsel-

strom) jede antibakterielle Wirkung ab; dagegen beobachtete Krüger[61] (für konstanten Strom), sowie Heller[62] und Fraenkel[63] (für Induktionsstrom) gewisse entwickelungshemmende Wirkungen, doch beruhen diese Wirkungen, die an die Gegenwart freien O_2 gebunden sind, nicht auf direkter elektrischer Wirkung, sondern auf chemischen Prozessen, Bildung von H_2O_2, HNO_2, HNO_3 (Foulerton & Kellas[64]). Ferner konstatierten d'Arsonval & Charrin[65] Abschwächung, Spilker & Gottstein[66] sogar Abtötung von Kulturen im elektrischen Felde, d. h. im Innern eines Solenoids, durch welches ein starker Strom von hoher Frequenzzahl (bis 800000 Oszillationen pro Sekunde) geleitet wurde; vgl. Kritisches und Polemik bei Friedenthal[67] und Gottstein[68]. — Beobachtungen über bakterizide Wirkung galvanischer Ströme in Nährlösungen (Cohn & Mendelssohn[69], Apostoli & Laquerrière[70], Prochownik & Späth[71]) sind auf elektrolytische Wirkungen des Stromes zu beziehen; nur die Anode ist wirksam, durch das daselbst (bei der Elektrolyse von Chloriden) freiwerdende Chlor bzw. unterchlorigsaure Salz. Auch sind mehrfache Versuche gemacht worden, die elektrolytische Wirkung des Stroms zur Desinfektion bzw. Sterilisation von Abwässern und Gebrauchswasser zu verwenden (Fermi[72], Oppermann[73]), ohne daß jedoch bis jetzt das Verhalten im großen zur Anwendung gelangt wäre; für diesen Zweck scheinen sich am besten eiserne Elektroden zu eignen; übrigens kommt die (in der Tat recht beträchtliche) Keimverminderung zum großen Teil einfach durch mechanisches Niederreißen der Bakterien mit den bei der Elektrolyse gebildeten voluminösen Niederschlägen zustande.

5. Ganz aussichtslos sind die Versuche, Bakterien durch Drucksteigerung zu schädigen: Certes[74] und Krause[75] sahen sporenfreie Milzbrandbacillen (letzterer Autor auch Tuberkelbacillen) selbst nach 24-stündiger Einwirkung eines Druckes von 500—600 Atmosphären völlig ungeschädigt bleiben; nach Roger[76] erwies sich sogar ein Druck von 1000 Atmosphären als wirkungslos, und erst bei 2—3000 Atmosphären war eine gewisse (aber noch immer unvollständige) Wirkung auf Erysipelstreptokokken und sporenfreie Milzbrandbacillen zu konstatieren, während z. B. Staphylococc. pyog. aureus selbst bei diesen extremen Druckwirkungen völlig intakt blieb; ähnliche Resultate hatten Chlopin & Tammann[77]. — Auch die Angabe von d'Arsonval & Charrin[65], daß in CO_2 unter 50 Atmosphären Druck der Bac. pyocyan. binnen 6—23 Stunden absterbe, konnten Sabrazès & Bazin[78] und Schäffer & Freudenreich[79] bei Nachprüfung an anderen Arten nicht bestätigen. Ueber die deletäre Wirkung höherer Sauerstoffspannungen vgl. Bd. I, S. 91f.; hier sei nochmals daran erinnert, daß bei dieser Versuchsanordnung nicht das mechanische Moment des Druckes, sondern allein der Partiardruck des O_2 (d. h. die energischere Oxydation) das Wirksame ist.

Was den Einfluß mechanischer Erschütterungen auf Bakterien anlangt, so bleibt eine ruhige fließende Bewegung (Hoppe-Seyler[80]) sowie mäßiges Schütteln (Gärtner[81], Leone[82]) ziemlich indifferent; ein geringes Maß mechanischer Erschütterung ist sogar für die Entwickelung mancher Bakterien förderlich (Meltzer[84], Tumas[83]). Intensives lange fortgesetztes Schütteln hingegen bewirkt Entwickelungshemmung, bei tagelanger Einwirkung sogar Abtötung (Horvath[85], Reinke[86]); letzterer Autor fand auch starke Schallwellen, die durch die Nährmedien hindurchgeleitet wurden, in demselben Sinne wirksam. Die Bakterienleiber werden durch starkes Schütteln nicht etwa nur in große Trümmer zerstückt, sondern zu feinstem Detritus zermalmt (Meltzer[84]). Sehr bemerkenswert ist endlich noch das differente Verhalten verschiedener Arten (Meltzer[84], B. Schmidt[87]); letzterer Autor fand Eiterkokken sehr vulnerabel, während der Typhusbacillus bei der gleichen Behandlung intakt blieb.

6. Auch gegen Kälte sind die Bakterien sehr widerstandsfähig. Selbstverständlich tritt vollständige Entwickelungshemmung ein, sobald die Temperatur unter das zum Wachstum erforderliche Minimum (vgl. unter „Lebensbedingungen", Bd. I, S. 86) sinkt; diese Tatsache findet ihre praktische Verwertung zur Konservierung von Nahrungsmitteln, sowohl im Kleinen im Haushalt als im Großen zum überseeischen Transport von gefrorenem Fleisch, Eismilch usw. Die Bakterien verharren dann in einem Zustand latenten Lebens, in dem sie nicht nur keinerlei Schädigung erfahren, sondern sogar besonders gut ihre Virulenz konservieren; vgl. betr. Milzbrandsporen bei Krönig & Paul (l. c.); betr. Streptokokken bei Petruschky[88], betr. Diphtheriebacillen bei Abel[90], betr. Choleravibrio bei E. Gotschlich & Weigang[89]. — Aber auch bei Temperaturen unter dem Gefrierpunkt, ja trotz häufig wiederholtem Gefrierenlassen und Wiederauftauen behalten die Bakterien sehr lange ihre Lebensfähigkeit und

Virulenz. Für die wichtigsten Infektionserreger ist nachgewiesen, daß sie bei wochen- und selbst monatelang anhaltender Winterkälte (bis unter —30° C) im Freien ohne Schädigung überwintern können. Vgl. betr. des Choleravibrios bei Uffelmann[91], Raptschewski[92], Wnukow[93], Kasansky[94a]; (letzterer Autor konstatiert eine Resistenz von 3—4 Monaten gegen russische Winterkälte); die seitens mancher anderer Autoren beobachteten geringeren Resistenzwerte (Renk[95], Finkelnburg[96], Abel[97], Karschinski[98]) erklären sich wohl aus individuellen Differenzen der einzelnen Kulturen; ältere, jahrelang fortgezüchtete Kulturen sind weniger widerstandsfähig als frische, — Choleravibrionen in Bouillon sind widerstandsfähiger als in Wasser oder gar Faeces (Weiss[99]). Typhuskulturen fanden Park[100] und Brehme[105] gefroren noch nach 9½ Monaten lebend (letzterer Autor sogar nach 40maligem Auftauen und Wiedergefrierenlassen binnen 32 Stunden!); Ruhrbacillen erhielten sich mindestens 2 Monate (Schmidt[101]; Diphtheriebacillen 2—3 Monate (Abel[90]), Tuberkelbacillen in tuberkulösen Lungen bis zu 4 Monaten (Cadéac & Malet[102], vgl. auch bei Galtier[103]); sporenfreie Milzbrandbacillen sah Klepzoff[104] nach 12 Tagen ununterbrochener Einwirkung einer mittleren Temperatur von —27° C ungeschädigt; Pestbacillen ertrugen 3—4 Monate hindurch eine solche Kälte (Kasansky[94b]); ja Schurupow[90a] fand dieselben in Pestleichen, die in gefrorenem Boden beerdigt waren, noch nach Jahresfrist lebend. — Aber selbst die exzessiv niedrigsten Temperaturen, die sich heutzutage künstlich erzeugen lassen, insbesondere durch flüssige Luft (—190°), schädigen pathogene Keime (Staphylokokken, Milzbrandsporen, Diphtherie- und Typhusbacillen) auch noch nach stundenlanger Einwirkung nicht (White[106], Allen Macfadien[107], J. Meyer[108], Ravenel[109], Belli[110]); ältere Literatur siehe in C. Flügges „Mikroorganismen", 3. Aufl., Bd. 1, S. 441.

7. Unter allen physikalischen Agentien kommt der mächtigste antibakterielle Effekt der Einwirkung höherer Temperaturen zu, und die Erhitzung wird in der Tat auch in der Desinfektionspraxis in weitestem Umfange angewendet. Was zunächst die vegetativen Formen anlangt, so ist schon in Bd. I, S. 86f., dieses Handbuchs auseinandergesetzt worden, daß jede Erhöhung der Temperatur über das Optimum die Entwickelung verlangsamt und jede Erhöhung über das Maximum das Wachstum vollständig sistiert. Zwischen dieser Entwickelungshemmung oberhalb des Temperaturmaximums einerseits und dem latenten Leben unterhalb des Minimums andererseits besteht aber trotz äußerlicher Aehnlichkeit ein prinzipieller Gegensatz; während im latenten Leben die Kräfte nur schlummern und der Bestand des Lebens sehr lange Zeit völlig intakt erhalten werden kann, ist umgekehrt die Entwickelungshemmung oberhalb des Temperaturmaximums durch ein Ueberhandnehmen der Selbstzersetzungsvorgänge im lebenden Plasma bedingt, demgegenüber die Assimilation nicht mehr Schritt zu halten vermag. Aus diesem Grunde vermag ein Bakterium sich oberhalb des Temperaturmaximums nicht lange lebensfähig zu erhalten, und die Erwärmung wirkt um so rascher, je höher sie ist. Vgl. spezielle Angaben betreffs der Resistenz der einzelnen Arten gegenüber Temperaturerhöhung in den speziellen Kapiteln bei jedem einzelnen Mikroben; im allgemeinen werden vegetative Formen im feuchten Zustand bzw. in Nährflüssigkeit durch 10—15 Minuten dauernde Einwirkung von Temperaturen von 50—60° vernichtet. Tuberkelbacillen sind etwas widerstandsfähiger, werden aber in Milch nach Hesse[111] bei 60° in 15 Minuten, nach Rosenau[128] in 20 Minuten sicher getötet; vgl. Literatur über letzteren Gegenstand bei Barthel & Stenström[112], Levy & Bruns[113]. — Die Angaben verschiedener Autoren über die Resistenz desselben Mikroben variieren oft sehr erheblich; vgl. bei M. Neisser[114] eine Zusammenstellung verschiedener, den Typhusbacillus betr. Daten. Abgesehen von Rassendifferenzen zwischen den

einzelnen Kulturen liegt der Grund für die Verschiedenheit der Resultate offenbar in oft ganz geringfügigen Ungleichheiten der Versuchsmethodik; insbesondere hat Ficker[1] auf die Momente hingewiesen, die das Resultat beherrschen: In konzentrierter Aufschwemmung, sowie in Nährlösung ist die Resistenz eine viel größere als in verdünnter Emulsion bzw. in Kochsalzlösung; ältere Individuen sind weniger resistent als jugendliche. — Durch trockene Hitze (sofern die betreffenden Bakterien das Antrocknen überhaupt vertragen, wie z. B. Eiterkokken, Tuberkelbacillen) werden auch vegetative Formen erst durch $1^1/_2$-stündige Einwirkung einer Temperatur von 80° abgetötet (Koch & Wolffhügel[115]). — In geradezu beherrschender Weise macht sich der Unterschied zwischen der Einwirkung trockener und feuchter Hitze geltend gegenüber den so überaus widerstandsfähigen Sporen. Aus den soeben zitierten klassischen Untersuchungen von R. Koch & Wolffhügel[115] geht hervor, daß Milzbrandsporen durch trockene heiße Luft bei Temperaturen zwischen 100 und 120° selbst nach mehreren Stunden noch nicht abgetötet werden und daß auch bei 140° ein sicherer Effekt erst nach 3-stündiger Einwirkung zu erreichen ist. Dagegen tritt in siedendem Wasser bzw. in gesättigtem Wasserdampf*) von 100° C die Abtötung derselben Sporen schon nach 1—2 Minuten (höchstens 12 Minuten) ein (R. Koch, Gaffky & Löffler[116], Wolff[117]). Aus dieser fundamentalen Feststellung des Unterschiedes in der Wirksamkeit der trockenen heißen Luft einerseits und des gesättigten Dampfes von 100° C andererseits geht ohne weiteres die Unverwendbarkeit der trockenen Hitze und die eminente Brauchbarkeit des Dampfes für die Desinfektionspraxis hervor; die beiden zitierten Arbeiten R. Kochs und seiner Mitarbeiter bilden die rationelle Basis für die gesamte modern Hitzedesinfektion. Alle späteren Versuche haben diese Fundamentaltatsachen bestätigt und auch dem theoretischen Verständnis nähergebracht. Selbstverständlich ist zunächst, daß gespannter gesättigter Dampf (von mehr als 1 Atmosphäre Druck und entsprechend erhöhtem Siedepunkt) eine noch intensivere Wirkung hervorbringt, als ungespannter gesättigter Dampf von 100°; so fand Christen[118], daß die resistentesten Sporen gewisser Saprophyten (Erd- und Kartoffelbacillen), die in ungespanntem Dampf von 100° über 16 Stunden standzuhalten vermögen, in gespanntem Dampf bei 105—110° in 2—4 Stunden, bei 115° in 30—60 Minuten, bei 120° in 5—15 Minuten, bei 140° in 1 Minute abgetötet werden. Ebenso selbstverständlich ist andererseits, daß dem gesättigten Dampf von niedrigerem Siedepunkte als 100° (durch Sieden unter negativem Druck erhalten) eine geringere desinfizierende Wirkung innewohnen muß als dem gesättigten Dampf von 100°; in der Tat konstatiert Rubner[119a], daß Milzbrandsporen, die bei 100° schon

*) Gesättigter Dampf ist bei allen Temperaturen (je nach dem Druck) dem heißen Wasser von gleicher Temperatur überlegen an desinfizierender Wirkung (Schut[129]) — nach Eijkmann[130] wahrscheinlich deshalb, weil die Leibessubstanz der Bakterien im Dampf infolge freiwerdender Kondensationswärme eine höhere Temperatur annimmt, als die des Dampfes — so wie z. B. die Temperatur in einem Salzsäckchen in 100-grädigem Dampf einige Grad über 100° steigt. Auch ist bei jeder Temperatur Sieden (unter erniedrigtem Druck) wirksamer als die gleiche Temperatur ohne Sieden bei Normaldruck — wahrscheinlich wegen Bildung von Dampfbläschen im Innern des Bakterienleibes bei ersterer Versuchanordnung (Schut).

in 1 Minute abgetötet wurden, bei 90° erst in 12 Minuten, bei 85° gar noch nicht immer in 1 Stunde vernichtet wurden. — Bisher haben wir nur den Effekt des Variierens der Siedepunkttemperatur (und damit des Dampfdruckes) bei konstanter voller Sättigung des Dampfes betrachtet und gefunden, daß unter diesen Bedingungen der desinfektorische Effekt eine Funktion der Temperatur ist. Nun gilt es, die Wirksamkeit des ungesättigten Dampfes zu untersuchen, d. h. eines Dampfes, der in der Volumeinheit eine geringere Anzahl von Wassermolekeln enthält, als er seiner Temperatur nach enthalten müßte, demnach „trockener" ist als gesättigter Dampf und dessen Spannung demgemäß geringer ist, als sie seiner Temperatur nach sein müßte. Solcher ungesättigter Dampf läßt sich leicht durch Ueberhitzung gesättigten Dampfes erzeugen, indem man gewöhnlichen Wasserdampf von 100° durch stark erhitzte Metallrohre gehen läßt; die desinfektorische Wirksamkeit solchen „überhitzten" Dampfes fand v. Esmarch[120] sehr viel geringer als beim gesättigten Dampf von 100°; die Wirksamkeit erreicht bei 120—130° ihren tiefsten Stand, um dann allmählich wieder anzusteigen und erst bei 150 bis 200° ihre ursprüngliche Höhe wieder zu erreichen, aber bei so hohen Temperaturen wirkt ja freilich auch trockene Luft energisch desinfizierend! Selbstverständlich läßt sich auch überhitzter Dampf von niedrigerem Siedepunkt als 100° herstellen, bei Sieden unter negativem Druck (mittelst Wasserstrahlluftpumpe) und Ueberhitzung des so gewonnenen Dampfes, wie oben angegeben; auch hier fand Rubner[119b] dieselbe Abnahme der desinfizierenden Wirksamkeit; während z. B. gesättigter Dampf von 95° nur wenig dem gesättigten Dampf von 100° nachgibt, zeigte Dampf, der durch Sieden bei 95° gewonnen und dann auf 100° überhitzt war, eine 5mal langsamere Wirksamkeit als normaler 100-gradiger Wasserdampf. — Mangelhafte Sättigung des Dampfes läßt sich aber, außer durch Ueberhitzung, auch noch auf andere Weise bewirken, nämlich durch Luftbeimengung zum gesättigten Wasserdampf; in dem entstehenden Luft-Dampfgemenge ist gleichfalls selbstverständlich die Anzahl der in der Volumeinheit vorhandenen Wasserdampfmolekeln und somit der Partiardruck des Dampfes (auf den es ja allein ankommt!) geringer als es der Temperatur des Gemenges entsprechend sein müßte. In der Tat erklärten schon R. Koch, Gaffky & Löffler in dieser Weise, daß zuweilen in dem v. Nägelischen Dampfkochtopf (der nach dem Prinzip des Papinschen Topfes konstruiert war) selbst bei $2^1/_2$ Atmosphären Ueberdruck durch Luftbeimengung zum Dampf sichere Sterilisation nicht zu erreichen war; nach Rubner[119b] vertragen Sporen, die im vollgesättigten Dampf von 100° zwischen 1 und 3 Minuten absterben, die Einwirkung eines mit 8,4 Proz. Luft gemischten Dampfes volle 3 Minuten, bei 20 Proz. Luftbeimengung bis zu 10 Minuten und bei 37 Proz. Luft gar bis über 30 Minuten! Während so die Desinfektionskraft des Dampfes durch Luftbeimengung erheblich herabgesetzt wird, läßt sich umgekehrt die (wie wir gesehen haben, an sich ganz ungenügend) desinfizierende Wirksamkeit der heißen Luft durch Befeuchtung steigern; Schumburg[121] wies nach, daß heiße Luft von 100° Temperatur und 60 Proz. relativer Feuchtigkeit sämtliche sporenfreie pathogene Keime, auch Eiterkokken und Tuberkelbacillen (letztere im Sputum!), an Stoffproben angetrocknet, binnen 1 Stunde sicher abtötet.

Alle diese verschiedenen Versuchsreihen sprechen in dem einen Sinne, nämlich, daß die desinfektorische Wirksamkeit der feuchten Hitze ceteris paribus um so größer ist, je mehr man sich dem Zustand vollständiger Sättigung nähert, und andererseits um so geringer wird, je geringer die Sättigung mit Wasserdampf ist und je mehr man sich dem anderen Extrem, der trockenen heißen Luft, annähert. Der Grund für diese außerordentliche Ueberlegenheit feuchter gegenüber trockener Hitze in bezug auf ihre bakterizide Wirksamkeit ist schon oben im theoretischen Teil auseinandergesetzt worden; die Koagulation des Bakterienplasmas, auf welcher in letzter Linie der Desinfektionseffekt beruht, kommt bei um so niedrigerer Temperatur zustande, je größer sein Wassergehalt ist — und die trockenen Bakterienleiber und insbesondere die (fast wasserfreien) Sporen können aus dem umgebenden Medium um so leichter hygroskopisches Wasser aufnehmen, je größer die Sättigung desselben, d. h. die Zahl von Wasserdampfmolekeln in der Volumeinheit ist. Die bakterizide Wirkung trockener Hitze bei sehr hohen Temperaturgraden (140—200°) hingegen kommt wahrscheinlich geradezu durch Verbrennung zustande, so wie ja auch Wolle und Baumwolle bei diesen Graden schon chemische Zersetzungen erleiden (kenntlich durch Braunfärbung, H_2S-Entwicklung) (Rubner[119a]).

Die feuchte Hitze (Dampf) ist nun aber der trockenen heißen Luft nicht allein von diesem bisher allein berücksichtigten biologischen Gesichtspunkte aus (betr. der Einwirkung auf das Bakterien- und Sporenplasma) überlegen, sondern vor allem auch von dem rein physikalischen (aber für die Desinfektionspraxis nicht minder bedeutsamen) Gesichtspunkt des Eindringens in die zu desinfizierenden porösen Objekte (Kleiderstoffe). Das höchst mangelhafte Eindringen trockener Wärme in einigermaßen umfangreiche Objekte wurde schon von R. Koch & Wolffhügel nachgewiesen; im Innern eines aus 19 wollenen Decken gebildeten Ballens betrug selbst nach nahezu 3-stündiger Einwirkung heißer Luft von 130—140° die Temperatur doch nur 35°! Durch mechanische Bewegung der Luft („Strömen") wird zwar das Eindringen derselben (selbst in voluminöse Objekte) erheblich befördert, doch nicht in einem für die Desinfektionspraxis ausreichenden Maße (Schumburg[111]). Dagegen dringt bei Anwendung des Dampfes die Hitze rasch bis ins Innere poröser Objekte ein, wobei sich zwei Phasen unterscheiden lassen. Zunächst wird die Luft aus allen Hohlräumen des Desinfektionsgutes durch den Dampf verdrängt, infolge der sehr erheblichen Differenz des spezifischen Gewichtes beider Medien: 1 Liter Luft von 20° wiegt 1,206 g, dagegen 1 Liter Dampf von 100° nur 0,606 g; um diesen Vorgang der Verdrängung der Luft durch den Dampf möglichst zu begünstigen, baut man daher die Desinfektionsapparate so, daß der Dampfeinstrom von oben und der Luftabfluß nach unten erfolgt (Gruber[125]). Zweitens findet an den Elementarteilen der Gewebe (Fasern usw.) Kondensation des Dampfes zu Wasser (Sambuc[122]) statt, und zwar in dem Maße, als es zur Erwärmung der Objekte von ihrer bisherigen Temperatur (im Mittel etwa 20°) auf Dampftemperatur bedarf. Das Vorhandensein dieser Kondensation ist direkt nachgewiesen an Proben in die Desinfektionsobjekte eingelegter trockener Kreide mit Methylenblau (Frosch & Clarenbach[123]) resp. trockenem Ferrosulfat-Tanninpulver (Teuscher[124]); die Proben sind überall da, wohin die Kondensation gelangt ist, infolge der Befeuchtung gefärbt. Auf diese Weise hat man nachgewiesen, daß die Kondensation in den Desinfektionsobjekten zentripital in Form einer scharfen Grenzzone fortschreitet; die zur Erreichung des Desinfektionseffektes erforderliche Temperatur findet sich nur da, wo die Kondensationswelle passiert ist, während oft nur

wenige Zentimeter jenseits der Grenzzone (da, wo noch keine Kondensation erfolgt ist) die Temperatur um mehr als 40° niedriger sein kann.

Nur muß man sich diese „Kondensation" nicht etwa gleichbedeutend mit Ausscheidung tropfbar-flüssigen Wassers, das in den Kapillaren abgelagert werden soll, darstellen (wie das von Sambuc getan wurde); das Wasser wird vielmehr von den Objekten in hygroskopischer Form gebunden (Rubner[119a]) und die Rechnung ergibt, daß die zur Temperaturerhöhung von Kleiderstoffen von 20 auf 100° erforderliche Menge gebundenen hygroskopischen Wassers nur $^1/_{12}$ bis $^1/_{18}$ derjenigen Wassermenge beträgt, welche die „minimale Wasserkapazität" des betr. Stoffes bezeichnet. Sehr bemerkenswert ist, daß hierbei im Innern trockener hygroskopischer Körper (z. B. Wolle) sehr erhebliche Temperaturerhöhungen, über die Temperatur des Dampfes hinaus (115°, in vorgewärmter Wolle sogar bis 134°) entstehen können, indem durch die hygroskopische Bindung des Wassers selbst Wärme produziert wird (Rubner[119a]); es kann daher auch bei Anwendung einfachen gesättigten Dampfes von 100° zeitweise im Innern der Objekte „überhitzter" Dampf vorhanden sein. — Das Strömen des Dampfes hat nur für die Füllungsdauer und die Luftverdrängung (Vogel[126]) Bedeutung, nicht aber für den Desinfektionseffekt als solchen (Gruber[125], Frosch & Clarenbach[123], Walz & Windscheid[127]); ist einmal der Desinfektionsapparat vollständig gefüllt, so kann die Dampfzufuhr auf das zum Ersatz der durch Kondensation beständig eintretenden Dampfverluste erforderliche Maß herabgesetzt werden.

Ueber die Folgerungen, die sich aus dem Gesagten für Bau, Betrieb und Kontrolle von Dampfdesinfektionsapparaten ergeben, vgl. das betreffende spezielle Kapitel im Abschnitt „Desinfektionspraxis".

Literatur.

1. Ficker, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, **1899**; Bd. 59, **1908**.
2. Downes & Blunt, Proc. London royal soc., Vol. 26, 488.
3. Arloing, Compt. rend. acad. sc., T. 100 et 101; Arch. d. physiol. norm. et path., T. 7.
4. Buchner, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 9, 781; Bd. 12, 217.
5. Koch, R., Verhandl. d. 10. intern. hygien. Kongresses, Berlin **1900**, Bd. 1.
6. Migneco, Arch. f. Hyg., Bd. 25, 361.
7. Jousset, Sem. méd., **1900**, Nr. 45.

7a. Treskinskaja, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, 681, **1910**.

8. Janowski, Ebenda, Bd. 8.

8a. Neumark, Ref. ebenda, Bd. 42, 323, **1908**.

9. Raum, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6.

9a. Wiesner, Arch. f. Hyg., Bd. 61, 1, **1907**.

10. Dieudonné, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 9, 412.

10a. Thiele & Wolf, Arch. f. Hyg., Bd. 57, **1906**; b) Bd. 60, **1907**.

11. Kruse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 313.

11a. Bie, Ref. Baumgartens Jahresber., **1905**, S. 699.

12. Buchner & Minck, Arch. f. Hyg., Bd. 17, 179, **1893**.

12a. Hertel, Ref. Naturwiss. Wochenschr., Bd. 7, Nr. 3.

13. Santori, Ann. inst .igien. speriment., Roma, T. 3, 437, **1893**.

14. Geisler, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 161, **1891**.

14a. Gardenghi, Ref., ebenda, Bd. 42, 324, **1908**.

15. Chmelewsky, Ref., ebenda, Bd. 16, 983, **1894**.

15a. Cernovodeanu & Baloni, Compt. rend. acad. sc. Paris, T. 151, 724, **1910**.

15b. Keller, Inaug.-Diss. Zürich **1905**.

16. Görl, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 19.

17. Strebel, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 5/6 u. 47.

17a. Chatin & Nicolaou, Compt. rend. acad. sc., Paris **1903**, 19 janv.

18. Roth, Ref. Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 13.

19. Raab, Zeitschr. f. Biol., Bd. 39, 524, **1900**.

20. Tappeiner & Raab, Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 1.

20a. Tappeiner, Ebenda, **1901**, S. 1810; **1903**, S. 2042; **1904**, Nr. 16; Arch. f. Hyg., Bd. 54, **1905**.
21. Halberstädter, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 14.
22. Ullmann, Inaug.-Diss. München **1901**.
23. v. Tappeiner & Jodlbauer, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 25/26.
24. Reitz, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 45, Nr. 3.
25. Dreyer, G., Dermatol. Zeitschr., Bd. 10, 6, **1903**.
26. Huber, Arch. f. Hyg., Bd. 54, **1905**.
27. Mettler, Ebenda.
27a. Rapp, Ebenda, Bd. 48, Nr. 2, **1903**.
28. Duclaux, Ann. Pasteur, **1892**, p. 592.
29. Richardson, Ref. Ber. d. Deutschen chem. Gesellsch., Bd. 26, 823.
30. Novy & Freer, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, 299, **1902**.
31. Roux, Ann. Pasteur, **1887**, p. 445.
32. Momont, Ibid., **1892**, p. 21.
33. Tizzoni & Cattani, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 28, 59.
34. Wesbrook, Journ. of path. and bact., Vol. 3, 352, **1894/95**.
35. Kedzior, Arch. f. Hyg., Bd. 36, 323, **1899**.
36. Ward, Proc. London royal soc., **1893**, p. 23.
37. v. Esmarch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, Nr. 2, **1895**.
38. Bie, Therapeut. Monatsh., **1900**, Jan.
39. Finsen, Ueber die Bekämpfung des Lupus vulgar. Jena, G. Fischer, **1903**. Jena, G. Fischer, **1904**.
39a. — Mitt. a. d. Finsenschen med. Lichtinstitut in Kopenhagen, Nr. 5/6.
40. Klingmüller & Halberstädter, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, S. 539.
39b. Finsen & Forchammer, Ref. Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 308.
41. Odier, Sem. méd., **1904**, Nr. 4.
42. v. Drygalski, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 27, 788, **1900**.
43. Finsen, Ueber die Bedeutung der chem. wirksamen Strahlen des Lichtes für Medizin und Biologie. Leipzig **1899**. Brit. med. journ., 6. Juni **1903**.
44. Engel-Bey, Therapie der Gegenwart, **1901**, S. 106.
45. Baer, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 42.
46. Bertarelli, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 50, Nr. 23, **1911**.
47. Henri & Stodel, Presse méd., **1910**, p. 27.
48. Mink, Münch. med. Wochenschr., **1896**, Nr. 5/9.
49. Wittlin, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 20, Nr. 21, **1896**.
50. Blaise & Sambuc, Compt. rend. soc. Biol., **1896**, p. 789.
51. Zeit, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, Nr. 16, **1902**.
52. Russ, Arch. f. Hyg., Bd. 56 und 57.
52a. Rieder, Münch. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 4 und 25; ebd., **1902**, Nr. 10.
52b. — Ebenda, **1899**, Nr. 29.
53. Frantzius, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 21, 261, **1897**.
54. Pfeiffer, R., & Friedberger, Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 28. **1901**.
55. Aschkinass & Caspari, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 86, 603, **1901**.
56. Hoffmann, Hyg. Rundschau, **1903**, Nr. 18 (Literatur) und **1904**, S. 913.
57. Green, Proc. roy. soc., Vol. 73, 375.
58. Jansen, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 48, Nr. 18; Bd. 50, Nr. 23, **1911**.
59. Dorn, Baumann & Valentiner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, 328.
60. Thiele & Wolf, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 650, **1899**.
61. Krüger, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 22, 191, **1893**.
62. Heller, Ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, S. 796.
63. Fränkel, Ref. Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 2303.
64. Foulerton & Kellas, Brit. med .journ., **1906**, Vol. 2, 1055; Lancet, **1908**, Vol. 1, 1167.
65a. d'Arsonval & Charrin, Compt. rend. soc. Biol., **1893**, p. 467, 764.
65b. — — Ref. A. Kochs Jahresber. f. Gärungsorganismen, **1893**, S. 115.
66. Spilker & Gottstein, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 9, 77, **1891**.
67. Friedenthal, Ebenda, Bd. 19, 319; Bd. 20, 505, **1896**.
68. Gottstein, Ebenda, Bd. 19, 602, **1896**.
69. Cohn, F., Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, Bd. 3, 141.

70. Apostoli & Laquerrière, Compt. rend. acad. sc. Paris, T. 110, 918, **1890**.
71. Prochownik & Späth, Deutsche med. Wochenschr., **1890**, Nr. 26.
72. Fermi, A., Arch. f. Hyg., Bd. 8, 206, **1891**.
73. Oppermann, Hyg. Rundschau, **1894**, Nr. 19 (daselbst Literatur!).
74. Certes, Compt. rend. acad. sc. Paris, T. 99, 385.
75. Krause, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, Nr. 14, **1902**.
76. Roger, Compt. rend. acad. sc. Paris, 3. Dez. **1894**; Arch. d. physiol., **1894**, Nr. 1.
77. Chlopin & Tammann, Ref. Baumgartens Jahresber., **1903**, S. 860.
78. Sabrazès & Bazin, Ref. A. Kochs Jahresber. f. Gärungsorganismen, **1893**, S. 34.
79. Schäffer & Freudenreich, Ref. Baumgartens Jahresber., **1892**, S. 502.
80. Hoppe-Seyler, Ueber die Einwirkung des Sauerstoffs auf Gärungen. **1881**.
81. Gärtner, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1.
82. Leone, Ref. Ann. Pasteur, **1892**, p. 56.
83. Tumas, ref. ebenda.
84. Meltzer, Zeitschr. f. Biol., Bd. 30, 464.
85. Horvath, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 17.
86. Reinke, Ebenda, Bd. 23.
87. Schmidt, B., Arch. f. Hyg., Bd. 13, 247.
88. Petruschky, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 17, 551, **1895**.
89. Gotschlich, E., & Weigang, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, **1895**.
90. Abel, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 17, 545.
91. Uffelmann, Berl. klin. Wochenschr., **1893**, Nr. 7.
92. Raptschewsky, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 17, 185, **1895**.
93. Wnukow, Ref. ebenda.
94a. Kasansky, Ebenda, S. 184.
94b. — Ebenda, Bd. 25, 122, **1899**.
95. Renk, Fortschr. d. Med., **1893**, Nr. 10.
96. Finkelnburg, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 13, Nr. 4.
97. Abel, Ebenda, Bd. 14, Nr. 6.
98. Karschinski, Ref. ebenda, Bd. 17, 185.
99. Weiss, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 492.
100. Park, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 29, 444, **1901**.
101. Schmidt, Ebenda, Bd. 31, 522, **1902**.
102. Cadéac & Malet, zit. nach Sternberg, A manual of bact. New York **1892**, p. 145.
103. Galtier, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 17, 292.
104. Klepzoff, Ebenda, **1895**, S. 289.
105. Brehme, Arch. f. Hyg., Bd. 40, Nr. 4, **1901**.
106. White, Med. record, New York **1899**.
107. Allen Macfadyen, Lancet, **1900**.
108. Meyer, J., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 28, 594, **1900**.
109. Ravenel, Ref. ebenda, S. 751.
110. Belli, Rif. med., **1901**, Nr. 59.
111. Hesse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 346, **1900**.
112. Barthel & Stenström, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 30, 429, **1901**.
113. Levy & Bruns, Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 14.
114. Neisser, M., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 308, **1896**.
115. Koch, R., & Wolffhügel, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 301, **1882**.
116. Koch, R., Gaffky & Löffler, Ebenda, S. 322.
117. Wolff, Virch. Arch., Bd. 102, 81, **1885**.
118. Christen, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 13, 498, **1893**.
119a. Rubner, Hyg. Rundschau, **1898**, Nr. 15.
119b. — Ebenda, **1899**, Nr. 7.
120. v. Esmarch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4.
121. Schumburg, Ebenda, Bd. 41, 167, **1902**.
122. Sambuc, Rev. d'hyg., **1885**.
123. Frosch & Clarenbach, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 183, **1890**.
124. Teuscher, Ebenda, Bd. 9, 492.
125. Gruber, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 3, 634, 1888.
126. Vogel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, 291, **1895**.
127. Walz & Windscheid, Ref. Baumgartens Jahresber., **1887**, S. 486.
128. Rosenau, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, **1909**.
129. Schut, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 323, **1903**.
130. Eijkman, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, Nr. 7, **1903**.

III. Chemische Desinfizientien.

Behufs spezieller Betrachtung ordnen wir die überaus große Anzahl der chemischen Desinfizientien in Haupt- und Unterabteilungen, und zwar soweit als möglich nach ihrer chemischen Zusammengehörigkeit. Indessen läßt sich diese Einteilung nicht immer durchführen, und müssen manche Gruppen chemisch ungleichartiger Körper (z. B. die der gasförmigen Desinfizientien, die wir im folgenden allenthalben aus den betreffenden chemischen Gruppen ausscheiden und am Schluß in einem eigenen Kapitel zusammen abhandeln) nach Maßgabe besonders charakteristischer gemeinsamer Eigentümlichkeiten ihrer Wirksamkeit zusammengefaßt werden.

1. Gediegene und kolloide Metalle.

Die merkwürdige Tatsache, daß manche Metalle als solche eine entwickelungshemmende Wirkung auf Bakterien ausüben, wurde zuerst von Miller[1] an einigen Goldpräparaten, die in der Zahnfüllungstechnik Anwendung finden, beobachtet. Behring[2] konstatierte, daß in einem gewissen Umkreis um ein in einer gleichmäßig besäten Gelatineplatte gelegenes Metallstückchen das Wachstum gewisser Arten (Diphtherie- und Milzbrandbacillen, sowie Pyocyaneus) völlig ausbleibt, während andere Arten nur mäßig (Choleravibrio) oder gar nicht gehindert werden (Typhus- und Rotzbacillen). Die entwickelungshemmende Wirkung bleibt bestehen auch wenn das Metallstückchen entfernt wird; dies spricht dafür, daß geringe Mengen des Metalls im Nährboden aufgelöst werden. Bohtz[3a] fand auch die Filtrate der mit Metallpulvern behandelten Nährsubstrate bakterizid. Credé[3] konnte direkt konstatieren, daß dünne Silberplättchen sowohl auf eiternden Wunden als auf mit Staphylokokken besäten Agarplatten binnen weniger Tage verschwinden und daß das Silber in Form seines milchsauren Salzes gelöst wurde. In welcher Form die „Auflösung“ des chemisch so überaus schwer angreifbaren Goldes vor sich geht, ist vorläufig ganz unklar. Jedenfalls genügen schon ganz minimale Metallmengen, die sich sonst jedem anderen chemischen Nachweis entziehen, zur Hervorbringung der antibakteriellen Wirkung; vgl. bei Ficker[4] über die „oligodynamische“ Wirkung des Kupfers, die noch in Verdünnungen von 1 : 50 Millionen sehr deutlich bemerkbar war und die den Glaswänden der einmal benutzten Gefäße außerordentlich hartnäckig und trotz mehrfacher energischer Spülung anhaftet. — Versuche über die Wirksamkeit anderer gediegener Metalle vgl. noch bei Thiele & Wolf[5], Brochniowsky[6] und L. Bitter[4a], wobei jedoch in den Angaben verschiedener Autoren betreffs desselben Metalls öfters Widersprüche vorkommen. Sehr bemerkenswert ist (Thiele & Wolf[5]), daß die Wirksamkeit eines und desselben Metalls (Ag) sich erhöht, wenn man dasselbe mit elektronegativen Metallen (Pd, Pt, Au) oder Kohle außerhalb des Nährbodens elektrischleitend verbindet, — und umgekehrt aufgehoben wird, wenn die Verbindung mit dem nur wenig stärker elektropositiven Palladium-Wasserstoff oder Kupfer erfolgt; andererseits tritt durch Verbindung mit stark elektropositiven Metallen (Fe, Zn, Al, Mg) sogar an solchen Metallen (als Kathode) entwickelungshemmende Wirkung ein, die sonst für sich allein ganz unwirksam sind, z. B. Pt, Pd. Rankin[6a] konstatierte, daß die bakterizide Wirkung metallischen Zinks in Wasser an die Gegenwart freien Sauerstoffs gebunden ist. — Die Wirkung gediegener Metalle auf das Plasma des Bakterienleibes ist übrigens nicht ohne Analogie in der physiologischen Chemie, insofern Schadee van der Does[7] fand, daß Hühnereiweiß mit metallischem Ag geschüttelt, schon nach $^1/_2$—1 Minute in dem Sinne verändert wird, daß es in der Hitze nicht mehr gerinnt und nicht fault; vielleicht entsteht bei dieser Versuchsanordnung kolloidales Silber, wie das von Biasiotti[6b] beim Kochen metallischen Silbers mit Wasser (deutlich bakterizide Wirkung!) beobachtet wurde. Vom kolloidalen Silber war schon oben (S. 455) gelegentlich der Frage seiner Verwendung für die „innere Antisepsis“ die Rede; hier sei nochmals erwähnt, daß dem kolloiden Silber zwar starke entwickelungshemmende aber nur geringe bakterizide Wirksamkeit zukommt; vgl. bei E. Cohn (zit. oben S. 455) und Schmidt[6c]. Nach Cernovodeanu & Henry[7a] ist die Wirksamkeit verschiedener Präparate des kolloiden Ag verschieden, und zwar um so größer, je kleiner die suspendierten Teilchen sind. Verschiedene Bakterienarten sind ungleich empfänglich, in besonders hohem Grade der Typhusbacillus. Unverdünntes kolloides Ag tötet nach Biasiotti[6b] bei langer Einwirkung sogar Milzbrandsporen, aber nicht Tuberkel-

bacillen. — Kolloides Quecksilber ist noch stärker entwickelungshemmend als Sublimat (Cernovodeanu & Stodel[7b]).

2. Salze der Schwermetalle.

a) Die Quecksilbersalze sind am eingehendsten studiert und für die Desinfektionspraxis am wichtigsten.

Die größte praktische Bedeutung hat das Sublimat ($HgCl_2$) erlangt, dessen eminente bakterizide Eigenschaften zuerst von R. Koch[9] erkannt wurden; und wenn auch durch spätere Versuche dargetan worden ist (vgl. oben S. 448 f.), daß die Desinfektionskraft des Sublimats nicht eine so außerordentliche ist, als es zuerst den Anschein hatte, so behauptet doch das Sublimat in der Desinfektionspraxis unzweifelhaft die erste Stelle. Entwickelungshemmender Wert gegenüber Milzbrandbacillen in Gelatine bei 1:1000000, in Blutserum bei 1:10000 (Behring[2b]). Vollständige Abtötung sämtlicher zum Versuch verwendeter Milzbrandsporen sahen Krönig & Paul[8] durch 1,69-proz. Lösung nach 12—14 Minuten, durch 0,21-proz. Lösung in 80 Minuten, durch 0,1-proz. Lösung erst nach 2 Stunden eintreten; in eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Behring & Nocht[2b]) tritt der Effekt noch langsamer ein, nämlich durch 1-proz. Lösung in 80 Minuten, durch 1-prom. Lösung noch nicht nach 3 Stunden, mit Sicherheit erst nach 24 Stunden (bei Zusatz von Schwefelsäure [9 Gewichtsteile auf 1 Teil Sublimat] durch 1-prom. Sublimatlösung schon nach 6 Stunden). Wesentlich ungünstigere Resultate ergaben die neueren Versuche von Ottolenghi[9a]; vereinzelte Milzbrandsporen wurden in 2,7-proz. Sublimatlösung noch nach 9 Tagen, Staphylococc. pyog. aur. bis zu 9 Stunden (bei 13—14° und in wässeriger Aufschwemmung) lebensfähig aufgefunden — in Blutserum bei Einwirkung der gleichen Lösung gar bis zu 24 Stunden. Auch Schumburg[9b] sah selbst so wenig widerstandsfähige Keime wie Choleravibrionen noch nach $^3/_4$ Stunden in 1-prom. Sublimatlösung ihre Lebensfähigkeit bewahren. So hochgradige Resistenz erklärt sich wohl dadurch, daß die Keime durch eine oberflächliche Schicht geronnenen Quecksilberalbuminats vor dem Eindringen des $HgCl_2$ geschützt sind; auch hat ja Pitzmann[9c] bewiesen, daß dem Hg-Albuminat keine desinfizierende Wirkung zukommt. Zur Verhütung der Bildung eines Hg-Albuminatniederschlages in eiweißhaltigen Flüssigkeiten wurde zuerst von Laplace[10] und Panfili[11] ein Zusatz von 5 Proz. Weinsäure oder Salzsäure empfohlen, später von Lübbert & Schneider[12], sowie Behring[13b] zu gleichem Zweck Kochsalz. Durch letzteren Zusatz wird zwar in stärkeren Lösungen die desinfizierende Wirksamkeit des Sublimats vermindert; doch tritt in der gewöhnlich gebräuchlichen 1-prom. Sublimatlösung diese hindernde Wirkung fast ganz zurück. Immerhin machen Krönig & Paul[8] darauf aufmerksam, daß der gegenwärtig für die Angererschen[14] Sublimatpastillen (nach dem Deutschen Arzneibuch) vorgeschriebene Kochsalzzusatz von 4,6 NaCl auf 1 $HgCl_2$ sehr wohl auf die Hälfte herabgesetzt werden könnte, indem sich auch dann bereits das leicht lösliche komplexe Salz Na_2HgCl_4 bildet. Sublimatlösungen dürfen nicht in andauerndem Kontakt mit Kautschuk sich befinden, weil sonst (durch die Bindung des Hg an den im Kautschuk enthaltenen Schwefel) ihre desinfizierende Wirksamkeit beeinträchtigt wird oder ganz verloren gehen kann (Glenny & Walpole[17b]). — 1 kg Sublimat kostet ca. 5 Mark.

Das Sublimat besitzt die unangenehme Nebenwirkung, daß es die menschliche Haut und Metallinstrumente stark angreift; unter den vorgeschlagenen Ersatzmitteln des Sublimats, die von diesen Nebenwirkungen frei sein sollen, ist in erster Linie das Quecksilberoxycyanid (Hg_2Cy_2O) zu nennen. Dasselbe zeigt zwar im Blutserum eine noch stärker entwickelungshemmende Wirkung als das Sublimat (Behring[13b]), doch ist sein desinfizierender Wert sehr viel geringer (Paul & Krönig[8], v. Sicherer[15]); derselbe läßt sich jedoch durch Kochsalzzusatz steigern, und außerdem läßt sich das Mittel in verhältnismäßig sehr konzentrierten (1—2-proz.) Lösungen anwenden, ohne Aetzwirkungen hervorzurufen. Das letztere gilt auch von dem in letzter Zeit besonders für die Händedesinfektion (vgl. weiter unten das betreffende Kapitel) empfohlenen „Sublamin" (= Quecksilberäthyldiaminsulfat) (Engels[14a]), welches von der Scheringschen Fabrik in Pastillenform in den Handel gebracht wird. Nach Scardo[14b] sind Sublaminlösungen annähernd den Sublimatlösungen gleichwertig, wenn auch etwas schwächer; doch ist eine Sublaminlösung von 3 Prom. deutlich einer Sublimatlösung von 1 Prom. überlegen; dabei sind die Sublaminlösungen, im Dunkeln aufbewahrt, 2 Monate haltbar und bewirken auch in stärkerer Konzentration keine Eiweißgerinnung. Ein anderes als Sublimatersatz angepriesenes (Steinemann[15]) Präparat, das „Asterol" (= paraphenolsulfosaures Hg-Ammoniumacetat) besitzt nach Vertun[17] keinerlei Vorzüge vor dem Sublimat und hat eine 7mal geringere desinfizierende Wirksamkeit. Das „Afridol" (ein oxyquecksilberkarbonsaures Alkalisalz) findet zur Herstellung von desinfizierender Seife Verwendung, die (bei etwa 4 Proz. Gehalt an organischer Hg-Verbindung) gute desinfizierende Wirksamkeit besitzt und weder Metalle noch Haut angreift (Schrauth[17a]).

b) Unter den Silbersalzen spielt das Silbernitrat (Höllenstein) die wichtigste Rolle; seine entwickelungshemmende Wirkung kommt der des Sublimats gleich (übertrifft dieselbe sogar gegenüber dem Rotzbacillus!) (Behring[13c], Boer[18]); seine desinfizierende Wirksamkeit in wässerigen Lösungen ist wesentlich geringer, in Blutserum dagegen leistet es etwa 5mal mehr als Sublimat, indem Milzbrandsporen in Blutserum durch eine Lösung von 1:12000 in 70 Stunden abgetötet werden (durch Silberoxyd-Pentamethylendiamin von 1:2500 schon in 24 Stunden). Durch Ammoniakzusatz wird die Wirksamkeit des $AgNO_3$ wesentlich herabgesetzt (Paul & Krönig[8]), indem Salze entstehen, in denen das Ag nicht als freies Ion, sondern als Bestandteil eines komplexen Ions auftritt. In kochsalzhaltigen Medien erleidet die Wirksamkeit des $AgNO_3$ infolge teilweiser Ausfällung als AgCl eine erhebliche Einbuße. — Dieser Uebelstand ist (wenigstens zum Teil) vermieden in dem „Argentamin" (= Aethylendiaminsilberphosphat), welches bei Berührung mit eiweiß- und chloridhaltigen Flüssigkeiten nur eine Trübung, nicht eine Ausfällung erleidet und gegenüber vegetativen Formen (insbesondere Gonokokken) eine energische bakterizide Wirksamkeit entfaltet (Schäffer[19]); dagegen existiert die von Schäffer behauptete sporozide Wirkung desselben keineswegs, indem in den Versuchen von Paul & Krönig[8] selbst nach 9-stündiger Einwirkung einer Lösung von 2,7 Proz. Ag-Gehalt die größte Mehrzahl der Sporen lebend blieb; bei der von Schäffer gewählten Versuchsordnung (vgl. oben S. 449)

war eben die Entfernung der den Sporen anhaftenden Reste des Desinficiens nur sehr mangelhaft. — In den letzten Jahren hat man sich, insbesondere für die Zwecke der Gonorrhöebehandlung, bemüht, durch Kuppelung von $AgNO_3$ mit Eiweißkörpern Desinfizientien darzustellen, welche die Vorzüge möglichster Reizlosigkeit und Tiefenwirkung miteinander verbinden sollen. Das erste dieser Präparate war das „Argonin“ oder „Argentumkasein“ (nach RÖHMANN & LIEBRECHT aus 10 Teilen Kaseinnatrium + 1 Teil $AgNO_3$ bereitet, 4,2 Proz. Ag enthaltend); nach R. MEYER[20] steht dasselbe in wässerigen Lösungen dem Argentamin zwar etwas nach, übertrifft es aber in eiweißhaltigen Flüssigkeiten und entfaltet erst in 5-fach stärkerer Lösung die gleiche Reizwirkung auf das Gewebe; durch Zusatz von 0,3—0,6 Proz. NH_3 wird seine desinfizierende Wirksamkeit zwar ganz bedeutend gesteigert, doch geht dabei leider auch sein reizloser Charakter verloren. Aehnlich konstituierte Präparate sind das „Protargol“ (mit 8,3 Proz. Ag), das „Largin“ (mit 11,1 Proz. Ag), das „Albargin“ (PFUHL[21]) (mit 15 Proz. Ag), sowie das „Ichthargan“ (AUFRECHT[22]) (mit 33 Proz. Ag). Das milchsaure („Actol“) und das zitronensaure („Itrol“) Silber sind zur inneren Antisepsis vorgeschlagen worden, sind aber noch weniger wirksam als Kollargol; dagegen mögen sie als lokal wirkende Antiseptica in Verbandmitteln usw. wohl brauchbar sein; Eiterkokken werden in $^1/_4$—$^1/_2$-prom. Lösung in 30—45 Minuten getötet (C. MEYER[23]). Fluorsilber („Tachiol“) hat ungefähr das gleiche bakterizide Vermögen wie $AgNO_3$ (KEREZ[23a]).

c) Von Goldsalzen zeigen die Aurichlorwasserstoffsäure $HAuCl_4$, sowie ihr Natriumsalz, etwas schwächer auch das offizinelle Auronatrium chloratum ziemlich energische sporizide Wirkung nach einstündiger Einwirkung, während das Cyanid ($KAuCy_4$), in dem das Gold Bestandteil der komplexen sehr wenig dissoziierten $AuCy_4$-Gruppe ist, fast ohne jede Wirkung ist (PAUL & KRÖNIG[8]).

d) Aus demselben Grunde ist auch die Platinchlorwasserstoffsäure (H_2PtCl_6) nur von sehr schwacher desinfizierender Wirkung. Auch Palladium- und noch mehr Iridiumverbindungen sind ziemlich wirkungslos (BEHRING[2b]).

e) Von den Kupfersalzen fanden PAUL & KRÖNIG[8] das Bromid am stärksten wirksam (wenn nicht die Wirkung auf Zersetzung des Präparats zurückzuführen sein sollte!). Nach GREEN[24] erweist sich in Bouillon und eiweißhaltigen Lösungen das $CuCl_2$ als das wirksamste Salz, während alle anderen unlösliche Verbindungen eingehen; die Wirksamkeit der Salze (auf das Atomgewicht bezogen) soll mit dem Steigen des Cu-Gehaltes zunehmen, mit zwei Ausnahmen: Kupfersulfatammoniak war zu wenig wirksam (wahrscheinlich infolge rascher Zersetzung) und andererseits Cuprum sulfocarbolicum unverhältnismäßig zu stark wirksam (Karbolwirkung?). Alle Cu-Verbindungen haben nur sehr geringe sporizide Wirksamkeit, wie schon R. KOCH[9] für das $CuSO_4$ nachgewiesen hat. Für manche Zwecke (z. B. Desinfektion von Dejekten) mögen ja Cu-Salze brauchbar sein, doch stehen uns dafür billigere und bessere Desinfizientien (Kalk) zur Verfügung. Betreffs der „oligodynamischen“ Wirkung von Cu-Salzen in stärkster Verdünnung vgl. Bd. 1, S. 256; möglicherweise könnte diese Wirkung noch praktisch zur Abtötung pathogener Bakterien im Trinkwasser herangezogen werden; nach BASSET-SMITH[24a] werden Colibacillen in destilliertem Wasser durch $CuSO_4$ schon bei einer Verdünnung von 1:100000 getötet, nach FOWLER[24b] in klarem Leitungswasser bei einer Verdünnung von 1:60000 in 24 Stunden.

f) Für Eisensalze ist der beherrschende Einfluß der elektrolytischen Dissoziation durch SCHEURLEN & SPIRO[25] nachgewiesen; nur solche Eisensalze wirken desinfizierend, in denen das Fe als Kation enthalten ist (Fe_2Cl_6, $FeSO_4$), während die Ferro- und Ferricyansalze ganz unwirksam sind. Uebrigens ist auch der Desinfektionswert der ersteren Salze nur unbedeutend: selbst in 30-proz. Lösungen wirkt $FeSO_4$ nicht auf Milzbrandsporen und Tuberkelbacillen, dagegen in 10-proz. Lösung (JÄGER[27]), — nach RIECKE[25] sogar schon in $2^1/_2$-proz. Lösung — auf die gewöhnlichen vegetativen Formen. — Ueber

die Verwendung des Eisenchlorids (in Verbindung mit Alkohol und Toluol) zur lokalen Diphtheriebehandlung nach Löffler[26] vgl. oben S. 455.

g) Von sonstigen Metallsalzen erwiesen sich (Paul & Krönig[8]) Blei-, Nickel-, Kobalt-, Chrom- und Baryumsalze als ganz machtlos gegenüber Milzbrandsporen, während Chlorzink und Cadmiumchlorid nach 10-tägiger Behandlung eine mäßige Wirkung zeigten. — Thalliumkarbonat fand v. Lingelsheim[29] schon in Lösung von 1:7500 in Blutserum entwicklungshemmend für Milzbrandbacillen.

Liquor Alumin. acet. wirkt schwächer desinfizierend als Karbolsäure; dagegen zeigt „Alsol" (= Alumin. acetico-tartaric.) in 5-proz. Lösung sogar sporizide Eigenschaften (Aufrecht[30]). Die sog. „Estone" entsprechen dem Liquor. alum. acet. in fester polymerisierter Form und wirken stark bakterizid (Aufrecht[30a], Blasius[30b]); Formeston tötet vegetative Formen in 1-proz. Lösung in 15 Minuten. Cer-, Thor- und Zirkonsalze wirken schon in 1-promill. Lösung vollständig entwicklungshemmend, Didym- und Lauthansalze sogar schon in $^1/_2$-promill. Lösung (Drossbach[31]).

3. Alkalien.

Die desinfizierende Wirksamkeit der Alkalihydrate steht nach Paul & Krönig[8] (S. 59f.) genau im Verhältnis ihres elektrolytischen Dissoziationsgrades, d. h. der Konzentration der in der Lösung enthaltenen Hydroxyl-Ionen (-OH); daher sind Kalium-, Natrium- und Lithiumhydroxyd (und zwar in absteigender Reihe) starke Desinfizientien — (Abtötung von Sporen in Konzentration von 1 Liter, d. h. in Einfachnormallösung, binnen 8—18 Stunden — Abtötung von Staphylokokken in Viertelnormallösung binnen 5—10 Minuten) — während das (nur in sehr geringem Grade dissoziierte) Ammoniak unter gleichen Bedingungen so gut wie gar keine Wirkung äußert. Dies stimmt mit den früheren Beobachtungen v. Lingelsheims[29] überein, wonach auch für den entwickelungshemmenden Wert eines Alkalis nicht nur die Größe der titrimetrisch bestimmbaren Reaktionsänderung in Betracht kommt, sondern auch die spezifische Natur des betr. Alkalis; insbesondere hatte v. Lingelsheim[29] auch schon die geringere Wirksamkeit des Ammoniaks erkannt, von dem ein 7mal größerer Zusatz vertragen wurde als von Natronlauge. Für die Desinfektionspraxis unter primitiven Verhältnissen empfiehlt Ottolenghi[31b] die improvisierte Herstellung von NaOH-Lösungen durch Vermischen bestimmter Lösungen von gelöschtem Kalk und Soda.

Die Alkalikarbonate wirken bei gewöhnlicher Temperatur nicht sporentötend; doch wird ihre Wirksamkeit durch Erwärmung außerordentlich gesteigert; so sah Behring[2a] in gewöhnlicher Waschlauge von ca. 1,4 Proz. Sodagehalt selbst die resistentesten Milzbrandsporen bei 85° in 8—10 Minuten, bei 75° in 20 Minuten absterben; Heider[31a] erzielte dasselbe Resultat durch Einwirkung reiner 2-proz. Sodalösung bei 75° erst in 1—2 Stunden. Simon[32a] empfiehlt für die praktische Anwendung 5-proz. Sodalösung bei einer Temperatur von 60—62°; hierbei wurden Tuberkelbacillen im Sputum binnen 5 Minuten, Staph. pyog. aur. in 15 Minuten abgetötet. — Die Alkalibikarbonate besitzen, entsprechend ihrer sehr schwachen alkalischen Reaktion, keine nennenswerten antibakteriellen Eigenschaften. — Das Hydroxylamin ($NH_2 . OH$) (Behring[13b], Heinisch[32]), sowie das Hydrazinhydrat (F. Marschall[33]) besitzen zwar sehr erhebliche entwicklungshemmende Eigenschaften (in Rinderblutserum ersteres schon bei 1:1500 völlig entwicklungshemmend, letzteres angeblich sogar dem Sublimat überlegen!), doch nur geringe bakterizide Wirksamkeit.

Die alkalischen Seifen besitzen schon bei Zimmertemperatur ziemlich erheblichen Desinfektionswert (di Mattei[34], Reithoffer[35], Jolles[36]); Choleravibrionen sind in 8-proz. Lösung in 2—3 Minuten, in 5-proz. Lösung in 5 Minuten, in 0,1-proz. Lösung in 24 Stunden — desgleichen Typhusbacillen in 6-proz. Lösung in 30 Minuten, in 1-proz. Lösung in 24 Stunden sicher abgetötet. Durch Erwärmung wird die desinfizierende Wirksamkeit sehr erheblich gesteigert und bei 75—85° vermag 10-proz. Schmierseifenlösung sogar Milzbrandsporen binnen etwa $^1/_2$ Stunde abzutöten (Behring[2a]). Die Schmierseife des Handels ist oft sehr verunreinigt und minderwertig (Reithoffer[35], Beyer[38]); letzterer Autor ermittelte, daß man bei Verwendung einer 3-proz. Schmierseifenlösung zur Desinfektion von mit Choleradejekten besudelter Wäsche

nur dann sichergeht, wenn zunächst die ganze Masse mindestens 1 Stunde lang auf 50° erwärmt und nachher noch 24 Stunden der Laugenwirkung überlassen wird; für Abtötung von Typhus- und Diphtheriebacillen, sowie Staphylokokken ist sogar eine 48-stündige Dauer nötig. — Die Bedingungen der Desinfektionswirkung der Seifen und ihre Abhängigkeit von deren chemischer Zusammensetzung sind von REICHENBACH[36a] genau untersucht worden; die bakterizide Wirkung der Seifen beruht nicht allein auf ihrer Alkaleszenz, sondern ist viel höher als dem Gehalt an freiem Alkali zukommen würde (schon früher von SERAFINI[37] festgestellt); nach REICHENBACH wirken hierbei auch die fettsauren Salze, und zwar nur diejenigen der gesättigten Fettsäuren mit, während den Salzen der ungesättigten Fettsäuren jede desinfizierende Wirkung abgeht. Ueber die Bedeutung der Seifenzusätze (Riechstoffe) sind die Meinungen geteilt; während REICHENBACH denselben keine Bedeutung beimißt, kommt KONRADI[36b] zu dem entgegengesetzten Urteil.

Eines der für die Desinfektionspraxis wichtigsten (LIBORIUS[39], PFUHL[40]) und dabei billigsten Desinfektionsmittel ist der Aetzkalk, Calciumhydroxyd $Ca(OH)_2$. 100 kg gebrannter Kalk (CaO) (entsprechend ca. 1000 kg Kalkmilch) kosten nur etwa 1,20 M. Der Aetzkalk wirkt nur durch seine Alkaleszenz; seine neutralen Salze, z. B. der bei Berührung mit atmosphärischer Luft durch CO_2-Einwirkung entstehende kohlensaure Kalk, sind gänzlich unwirksam. Bei Aufbewahrung unter Luftabschluß bewahrt der Aetzkalk noch nach Jahren seine desinfizierende Wirksamkeit (v. ESMARCH[40a], AUER[40b]). Es empfiehlt sich jedenfalls, die Kalkmilch stets frisch zu bereiten; zu diesem Zweck geht man am besten in folgender Weise vor (PFUHL[40]): Zu 1 kg möglichst reinem gebrannten Kalk (CaO) fügt man langsam 600 ccm Wasser hinzu, wobei das Calciumoxyd in eine feine pulverige Masse von Calciumhydrat („gelöschter Kalk“) zerfällt; zu dieser Masse, deren Volumen etwa 2 Liter beträgt, werden dann 8 Liter Wasser hinzugefügt, wodurch man 10 Liter der sog. 20-proz. Kalkmilch erhält. Die Abtötung von Choleravibrionen in Kanaljauche erfolgt bei einem Gehalt von 3 Promill. Aetzkalk mit Sicherheit in 15 Minuten (DUNBAR[41]). Tünchung mit Kalkmilch tötete die (an Seidenfäden angetrockneten und an Brettern fixierten) vegetativen Erreger von Tierseuchen (JÄGER[42]) nach 2-stündiger Einwirkung; dagegen bleiben Milzbrandsporen und Tuberkelbacillen selbst nach 3mal wiederholter Tünchung lebensfähig. Durch Erwärmung auf 50° kann der Effekt wesentlich gesteigert werden (CITRON[42a]). — Frisch bereitetes gesättigtes Kalkwasser wird von BEYER[38] zur Wäschedesinfektion empfohlen (vgl. das betr. Kapitel im Abschnitt „Desinfektionspraxis“).

4. Neutralsalze.

In den neutralen Halogensalzen der Alkali- und Erdalkalimetalle kommt der spezifische Charakter des betr. Metalls in analoger Weise zum Ausdruck, wie bei den Alkalien (v. LINGELSHEIM[29]); in Blutserum hemmt $NaCl$ erst bei einem Zusatz von 1:12,5 die Entwicklung von Milzbrandbacillen, während der gleiche Effekt durch Lithionchlorid schon bei 1:500, durch $CaCl_2$ bei 1:50 eintritt. Besonders praktisches Interesse bietet die Frage, ob das Kochsalz in denjenigen Mengenverhältnissen, in denen es zum Einpökeln von Fleisch verwendet wird, imstande ist, die für diese speziellen Verhältnisse in Betracht kommenden Krankheitserreger unschädlich zu machen. Jedoch ist diese Frage leider nach den im wesentlichen übereinstimmenden Versuchen von FÖRSTER & DE FREYTAG[43], STADLER[44], PETTERSON[45], TERNI[46] zu verneinen; selbst unter dicken Lagen von Kochsalz gingen nur Cholera- und sporenfreie Milzbrandbacillen binnen etwa 24 Stunden zugrunde, während Eiterkokken, Typhus-, Schweinerotlauf- und Tuberkelbacillen, sowie Milzbrandsporen noch nach Wochen und Monaten resistent blieben. Vollständige Entwickelungshemmung konnte LEWANDOWSKY[46a] erst bei Konzentrationen von über 25 Proz. $NaCl$ konstatieren, bei KNO_3 selbst in gesättigten Lösungen nicht. Ebensowenig wirksam ist auch der Borax, der erst bei einem Gehalt von $^1/_2$—2 Proz. entwickelungshemmend wirkt (ROLLY[47]); Cholerabacillen werden durch 5-proz. Lösung in Gelatine in 17 Stunden abgetötet (LEO & SOMDERMANN[48]). — Das kieselfluorwasserstoffsaure Natrium („Salufer“) hat keine nennenswerte antibakterielle Wirkung (JÄGER[42], VIQUERAT[59]). „Pyricit“, d. h. eine Mischung von Borfluorverbindungen mit Na_2SO_4 ist nach PRIOR & ZIKES[48a] in 2-proz. Lösung ein wirksames Desinficiens.

5. Säuren.

Die Säuren desinfizieren im allgemeinen nach Maßgabe ihres elektrolytischen Dissoziationsgrades, d. h. im Verhältnis der Konzentration der in der Lösung vorhandenen H-Ionen; doch kommt daneben der Flußsäure (HFl), der Salpetersäure (HNO_3) und der Trichloressigsäure ($CCl_3.COOH$) eine spezifische Wirkung zu, so daß diese drei letztgenannten Säuren viel stärker desinfizieren, als ihrem Dissoziationsgrad zukommt; doch tritt diese spezifische Giftwirkung mit steigender Verdünnung allmählich hinter der Wirksamkeit der H-Ionen zurück (Paul & Krönig[8], S. 511). Die starken Säuren, in absteigender Reihe Ueberchlorsäure ($HClO_4$), Bromwasserstoffsäure (HBr), Chlorwasserstoffsäure (HCl), Oxalsäure ($COOH_2$) und Schwefelsäure (H_2SO_4) haben stark sporizide Wirksamkeit (Abtötung der Sporen binnen 5—8 Stunden durch Einfachnormalsäure). Die Schwefelsäure, die früher irrtümlich für die stärkste aller Säuren gehalten wurde, desinfiziert, entsprechend ihrem geringsten Dissoziationsgrad, von allen starken Säuren am schwächsten (Sporenabtötung noch nach 8 Stunden unvollständig!).

In scheinbarem Widerspruch hierzu steht eine Angabe Kitasatos[49], wonach die Schwefelsäure erheblich wirksamer sein sollte als die Salzsäure; indessen erklärt sich dieser Widerspruch wahrscheinlich aus der abweichenden Versuchsanordnung Kitasatos, der die Keime nach beendigter Einwirkung des Desinficiens in Gelatine brachte und das Auswachsen bei Zimmertemperatur beobachtete; in der Tat erhielt auch Boer[18] bei vergleichenden Versuchen mit dieser Methodik einerseits und mit Aussaat in Bouillon bei Bruttemperatur andererseits die scheinbare Ueberlegenheit der H_2SO_4 im ersten, dagegen die stärkere Wirksamkeit der HCl im zweiten Falle; die Sache erklärt sich wohl so, daß die durch die Säurewirkung bereits geschädigten (aber noch nicht abgetöteten) Keime durch die geringen ihnen anhaftenden Schwefelsäurereste zwar bei Zimmertemperatur, nicht aber bei der für sie optimalen Bruttemperatur am Auswachsen verhindert werden, während die flüchtige HCl allmählich aus dem Nährsubstrat entweicht und somit nachträglich auch Entwicklung bei Zimmertemperatur gestattet.

Die mittelstarken Säuren (als Phosphor-, Ameisen- und Essigsäure) desinfizieren, ihrem viel geringeren Dissoziationsgrade entsprechend, weit schwächer (noch nach 30 Stunden viele Sporen lebend!) — und gar die äußerst wenig dissoziierte Blausäure hat auch fast gar keine desinfizierende Wirksamkeit; desgleichen die Rhodanate (Nicolas & Dubief[49a]). — Diese Resultate von Paul & Krönig[8] scheinen auf den ersten Blick in direktem Widerspruch zu der früheren Angabe v. Lingelsheims[29] zu stehen, nach welcher alle Säuren in äquimolekularen Mengen etwa gleich starke antibakterielle Wirksamkeit haben sollten: nämlich Entwickelungshemmung von Milzbrandbacillen im Rinderblutserum bei einem freien Säuregehalt von 40 ccm Normalsäure auf 1 Liter Nährflüssigkeit und Abtötung vegetativer Formen bei etwa dem Doppelten dieses Wertes. Dieser Widerspruch zwischen den Resultaten Paul & Krönigs[8] einerseits, v. Lingelsheims[29] andererseits ist aber nur scheinbar und erklärt sich einfach durch die verschiedenen Konzentrationsverhältnisse in beiden Versuchsreihen; v. Lingelsheim[29] hat mit etwa 12—25-fach geringeren Konzentrationen gearbeitet, und in solchen starken Verdünnungen gleichen sich die Unterschiede der Dissoziation mehr und mehr aus. — Ueber verschiedene Empfindlichkeit verschiedener Bakterienarten gegen Acidität (und Alkaleszenz) vgl. Bd. I, S. 106.

über die verschiedene Wirksamkeit einer Säure auf Bakterien in saurem, neutralem oder alkalischem Substrat, je nachdem für die betreffende Art des Optimum der Reaktion beschaffen ist, vgl. oben S. 445. — Für die Desinfektionspraxis kommen nur die rohe Schwefelsäure und Salzsäure in Betracht (Preis 10 bzw. 8 Mark für 100 kg); auch ist ihre Wirksamkeit, in Anbetracht der zerstörenden Wirkung dieser Substanzen auf die zu desinfizierenden Objekte, sehr beschränkt; stets müssen die Säuren in starkem Ueberschuß angewandt werden, da man mit einer teilweisen Bindung bzw. Zersetzung derselben durch das Substrat rechnen muß. Die schweflige Säure wirkt zwar in Lösung noch stärker als Schwefelsäure und Phenol; doch ist ihre praktische Verwendbarkeit durch ihre Flüchtigkeit und Reaktionsfähigkeit sehr beeinträchtigt (HAILER[49b]). — Anhangsweise sei hier noch der in den letzten Jahren entdeckten Stickstoffwasserstoffsäure (N_3H) gedacht, deren (Na- und Ammon-)Salze starke entwickelungshemmende Wirksamkeit äußern (SCHATTENFROH[50]). Von organischen Säuren ist für die Desinfektionspraxis zu erwähnen, daß Zitronensäure in der gewöhnlich zu Limonaden verwendeten Konzentration (6 Prom. Zitronensäure + 50 Prom. Rohrzucker) Cholerabacillen in 15—30 Minuten, Typhusbacillen erst in 22—34 Stunden abtötet; durch gleichzeitige Einwirkung des Sonnenlichtes läßt sich die zur Abtötung dieser Erreger erforderliche Zeit ganz wesentlich abkürzen, für Cholerabacillen auf 5 Minuten, für Typhusbacillen auf 1½—2 Stunden (RIEGEL[50a]). — Noch sei kurz des „Irrigals“, eines trockenen Holzessigpräpararats, gedacht, das zwar antiseptisch, aber nur schwach bakterizid ist (MOELLER[50b], BUROW[50c]).

6. Oxydationsmittel.

Die Oxydationsmittel ordnen sich ihrer desinfizierenden Wirksamkeit nach genau in derselben Reihe an, wie nach ihrem chemisch-elektrischen Verhalten (nämlich in absteigender Reihenfolge: Uebermangansäure = $HMnO_4$, Ueberschwefelsäure = $H_2S_2O_8$, Chlorsäure = $HClO_3$, Dichromsäure = $H_2Cr_2O_7$ und Salpetersäure = HNO_3), mit einziger Ausnahme des Chlors, welches, im Gegensatz zu seinem chemischen Verhalten, betreffend seiner antibakteriellen Eigenschaften an erster Stelle der ganzen Reihe steht (PAUL & KRÖNIG[8]); offenbar wirkt dasselbe nicht nur als Oxydationsmittel, sondern hat außerdem noch seine spezifische Halogenwirkung (vgl. das nächste Kapitel). — Praktisch wichtig ist insbesondere, daß das Kaliumpermanganat schon in gewöhnlicher wässeriger Lösung sehr energische desinfizierende Wirkung hat (Abtötung der Milzbrandsporen durch 4-proz. Lösung schon binnen 15 Minuten, durch 2-proz. Lösung binnen 40 Minuten).

Auch die Persulfate sind starke Desinfizientien und dabei ungiftig; WACKER[51] fand das Ammonsalz in 1-proz. Lösung etwa dreimal wirksamer als die Karbolsäure. — Das Wasserstoffsuperoxyd (H_2O_2) ist insbesondere von TRAUGOTT[52] als energisches (und dabei billiges und ungiftiges) Desinficiens erkannt worden; vgl. betr. seiner Anwendung zur Trinkwassersterilisation in der „Allg. Prophylaxe“, S. 493. Die käufliche (etwa 3 Proz. H_2O_2 enthaltende) Lösung vernichtet binnen 60 Minuten auch Milzbrandsporen (PAUL & KRÖNIG[8]), ein Nachteil ist die leichte Zersetzlichkeit dieser Lösung bei längerem Aufbewahren. In neuerer Zeit kommt das Wasserstoffsuperoxyd in zwei verschiedenen Formen als handliches und haltbares Präparat in den Handel: erstens als ca. 30-proz. Lösung („Perhydrol“ MERCK); eine 1-proz.

Lösung mit diesem Präparat hergestellt, bewirkt sichere Abtötung von Staphylokokken und Diphtheriebacillen bei 35° binnen 3 Minuten (Schmidt[52a]); zweitens als festes Präparat, haltbar und billig, in Form der sog. „Pergenol"-Pastillen (Sachs[52b], Croner[52c]); letzteres Präparat stellt eine Mischung von Natriumperborat mit weinsaurem Na dar. — Als „Peroxole" (Beck[53]) werden Kombinationen von H_2O_2 mit anderen Desinfizientien (unter Alkoholzusatz) z. B. mit β-Naphthol, Kampfer usw. bezeichnet („Naphthoxol", „Kampferoxol"); es sind das wasserklare (und mit Wasser beliebig in jedem Verhältnis mischbare) Flüssigkeiten, die ihrerseits in 5—10-proz. Lösungen angewandt werden; diese letzteren Lösungen sollen etwa der 1-promill. Sublimatlösung gleichwertig, dabei ungiftig und bis zu 6 Monaten haltbar sein. — Unter den organischen Peroxyden sollen einige, wie z. B. das Diacetyl- und Benzoylacetyl-Peroxyd in Berührung mit Wasser (vermittelst Abspaltung der überaus wirksamen Acetyl- und Benzoyl-Hydrogen-Peroxyde) sehr erhebliche antibakterielle Effekte enthalten, ja schon in Lösung von 1:3000 die widerstandsfähigsten Sporen binnen einer Minute abtöten (Novy & Freer[54]). — Ueber Ozon vgl. im Kapitel „Gasförmige Desinfizientien" — sowie über seine Verwendung zur Trinkwassersterilisation im Abschnitt „Allg. Prophylaxe", S. 494.

7. Halogene.

Das Chlor in wässeriger Lösung ist wohl das mächtigste gegenwärtig bekannte Desinficiens, indem es schon in 0,2-proz. Lösung resistente Milzbrandsporen binnen weniger Sekunden vernichtet (Geppert[55]); in 0,03-proz. Lösung ist die Abtötung der Milzbrandsporen gleichfalls schon binnen 2 Minuten vollständig und selbst einer 0,006-proz. Lösung widerstehen nach 5 Minuten nur noch wenige Exemplare. Das Brom steht dem Chlor an Desinfektionskraft nur wenig nach (Abtötung sämtlicher Sporen durch 0,06-proz. Lösung in 2 Minuten); dagegen wirkt das Jod merklich schwächer (Abtötung durch 0,02-proz. wässerige Lösung selbst nach 5 Minuten unvollständig) und seine Wirksamkeit wird durch Jodkaliumzusatz (wahrscheinlich infolge von Bildung komplexer Ionen) noch mehr herabgesetzt (Paul & Krönig[8], S. 72 f.); immerhin ist nach Goebel[41a] die Lugolsche Lösung in 0,01—0,05-proz. Konzentration noch ein sehr wirksames Desinficiens. Wegen der sehr eingreifenden Schädigungen, welche alle organischen Substrate durch die freien Halogene erleiden, ist die Anwendung der letzteren in der Desinfektionspraxis leider sehr beschränkt. Ein weiterer Uebelstand ist der, daß die wässerigen Lösungen der Halogene nicht haltbar sind und sich, insbesondere bei Berührung mit organischen Substanzen, rasch zersetzen, wobei das Halogen durch die letzteren Substanzen vollständig in Beschlag genommen und absolut unwirksam gemacht wird. Für praktische Anwendung ist es daher geraten, nur ganz frisch bereitete Lösungen, oder noch besser, das Chlor in statu nascendi anzuwenden. Für diesen Zweck benutzten Paul & Krönig sehr zweckmäßig eine Lösung von $KMnO_4$ mit Salzsäurezusatz; in dieser Lösung braucht die Konzentration des Chlors gar nicht einmal eine sehr hohe zu sein, da das bei der Desinfektion durch chemische Bindung verbrauchte Chlor sofort wieder durch neu entstehendes ersetzt wird. Betreffend der desinfizierenden Wirkung wird eine solche kombinierte Lösung (1 Proz. $KMnO_4 + 0,9$ Proz. HCl) selbst von einer 5-proz. Sublimatlösung nicht erreicht, da sie Milzbrandsporen binnen 2 Minuten mit Sicherheit abtötet. Betreffs der Verwendbarkeit einer solchen Lösung zur Händedesinfektion vgl. weiter unten im Abschnitt „Desinfektionspraxis". — Aehnlich läßt sich durch Zusatz von Bromkalium zu einer mit Schwefelsäure angesäuerten Kalium-

bromatlösung, wodurch Brom freigemacht wird, eine desinfizierende Lösung herstellen, die Milzbrandsporen fast augenblicklich abtötet.

Chlorkalk [bestehend aus einem Gemisch von $CaCl_2$, $Ca(OH)_2$ und $Ca(ClO)_2$] gibt bei Behandlung mit Säuren, und auch schon mit der atmosphärischen CO_2 unterchlorige Säure ab, die dann ihrerseits freies Cl abspaltet; nach Jäger[42] und Nissen[56] töten seine Lösungen schon in Konzentration von 0,1—0,2 Proz. vegetative Formen in 2—5 Minuten; doch wird seine Wirksamkeit in eiweiß- oder salzhaltigen Medien stark herabgesetzt, z. B. werden Typhusbacillen in Faeces durch 1 Proz. Chlorkalk erst in 10 Minuten abgetötet. Hier sei auch nochmals an die prompte bakterienauflösende Wirkung des „Antiformins" (Gemisch von Natronlauge und unterchlorigsaurem Natron) gedacht; vgl. Bd. I, S. 80.

Jodtrichlorid (JCl_3) ist ein außerordentlich energisches Desinficiens und kommt nahezu der Wirkung des freien Chlors gleich (Riedel[57], Behring[2a], Traugott[52], v. Tavel & Tschirch[58]); Cholerabacillen werden durch Lösungen von 1:2000 in 1 Minute, Milzbrandsporen durch 1 Proz. JCl_3 fast momentan abgetötet; diese Wirksamkeit erfährt auch in eiweiß- und salzhaltigen Medien nur geringe Abschwächung (Cholera- und Typhusbacillen in Faeces schon durch 1-prom. Lösung in 15 Minuten abgetötet).

Ueber die desinfizierende Wirksamkeit der Halogene in Gasform vgl. das letzte Kapitel dieses Abschnitts.

8. Kohlenstoffverbindungen der aliphatischen Reihe.

Kohle, in feingepulvertem Zustand auf Kulturen des Tuberkelbacillus aufgestreut, zeigte keinerlei antibakterielle Wirkung (Papasotiriu[60a]). Desgleichen sind die Kohlenwasserstoffe vollständig unwirksam, wie z. B. von Papasotiriou[60b] betr. des Petroleums gegenüber Diphtheriekulturen, sowie von Dahmen[64] betr. der sog. „Vasogene" (d. h. Vaseline, in welcher durch Imprägnation mit Sauerstoff unter Druck alle oxydablen Stoffe oxydiert sind) gegenüber Choleravibrionen festgestellt ist. (Dagegen geben die „Vasogene" in Verbindung mit anderen Desinfizientien recht gut wirksame Emulsionen; so tötet das 0,2-proz. Kreosotvasogen Typhusbacillen in 5 Minuten — das 3-proz. Kreolinvasogen Eiterkokken fast augenblicklich).

Der gewöhnliche Aethylalkohol ($C_2H_5.OH$) entfaltet bereits in sehr schwachen Konzentrationen (deren Wirkung zum ersten Male von Wirgin[62] eingehend untersucht worden ist) entwickelungshemmenden Einfluß; die Wirkung beginnt bereits bei 0,1 Proz., doch sind fast alle Bakterienarten noch bei einem Alkoholgehalt des Nährbodens von 5 Proz. entwickelungsfähig, vereinzelte Arten noch bei 7—8 Proz., keine bei 10 Proz. Der Alkohol wird besser vertragen, wenn er zu der bereits in Entwickelung begriffenen Kultur hinzugesetzt wird, als wenn die Aussaat direkt in das alkoholhaltige Medium erfolgt. — Sporen vermag bei gewöhnlicher Temperatur weder absoluter noch verdünnter Alkohol abzutöten; R. Koch[9] fand Milzbrandsporen selbst nach mehrmonatlichem Liegen in absolutem Alkohol vollkommen ungeschädigt. Siedende Alkohol (Methyl-, Aethyl- und Propylalkohol) sind in ihrer Wirkung auf die im Rohcatgut vorkommenden Sporen von Saul[63] untersucht; es ergab sich, daß der Desinfektionswert siedender absoluter Alkohole gleich Null ist, während wasserverdünnte Alkohole innerhalb gewisser Konzentrationsgrenzen eine ziemlich gleichbleibende sporizide Wirksamkeit haben; steigt jedoch die Alkoholkonzentration über einen ge-

wissen kritischen Punkt (beim Methylalkohol zwischen 40 und 50 Proz., beim Aethylalkohol zwischen 80 und 90 Proz., beim Propylalkohol zwischen 90 und 100 Proz. gelegen), so sinkt der Desinfektionswert des siedenden Gemisches rasch auf Null herab. Die höchste Wirksamkeit entfaltet der siedende Propylalkohol bei 11—40 Proz. Konzentration. — Eine analoge Abhängigkeit der desinfizierenden Wirksamkeit von der Konzentration war gegenüber den vegetativen Formen schon früher von Epstein[64] gefunden worden; absoluter Alkohol ist gegenüber angetrockneten vegetativen Keimen absolut wirkungslos; unter den verschiedenen Verdünnungen übt der 50-proz. Alkohol die stärkste desinfizierende Wirkung aus. Bestätigungen dieser Angaben wurden von Minervini[65], Bertarelli[66], Salzwedel & Eisner[67], Barsiekow[68] und Weigl[69] (von letzteren beiden Autoren auch für den Methylalkohol) erbracht. Gegenüber Bakterien in feuchtem Zustande jedoch ist ein solcher Unterschied verschiedener Konzentrationen nicht wahrzunehmen (Winckler[70], Hansen[70a]), auch absoluter Alkohol wirkt hier bakterizid, wie schon von Yersin[71] gegenüber Tuberkelbacillenreinkulturen nachgewiesen wurde (die in 5 Minuten absterben), sowie von Schill & Fischer[72] betreffs tuberkulösen Sputums (in einer Mischung aus 1 Teil Sputum + 4 Teile absoluten Alkohols in 24 Stunden abgetötet), desgleichen von Ahlfeld & Vahle[72a], Barsiekow[68] betreffs mit Eiter infizierten befeuchteten Seidenfäden (Sterilisation in 2 Minuten) konstatiert ist. Der absolute Alkohol wird eben innerhalb des Desinfektionsobjektes selbst durch das in demselben enthaltene Wasser verdünnt und dadurch wirksam gemacht.

Der Unterschied des Desinfektionswertes zwischen verdünntem und absolutem Alkohol erklärt sich wohl in erster Linie in derselben Weise (nach physikalisch-chemischen Prinzipien) wie die analogen Differenzen in der Wirksamkeit von anderen chemischen Desinfizientien und von Farbstoffen in verdünnten und absoluten alkoholischen Lösungen. Außerdem aber spielt wahrscheinlich noch der Umstand mit, daß bei Anwendung stark konzentrierten Alkohols durch die eiweißfällende Wirkung des letzteren in den äußeren Bakterienschichten des Desinfektionsobjekts eine undurchdringliche Schicht geschaffen wird, welche die tieferen Schichten vor dem Eindringen des Alkohols schützt; in der Tat konnte Weigl[69] nachweisen, daß in Parallelversuchen mit 80—90-proz. Methylalkohol in den geschüttelten Proben (in denen natürlich die Ausfällung in dickeren Klumpen und die Bildung einer Schutzschicht hintangehalten wird) die Keimtötung sehr viel rascher eintrat als in ungeschüttelten Proben.

Seinem praktischen Desinfektionswerte nach stellt sich der 50-proz. Alkohol etwa in die Mitte zwischen die 1-prom. Sublimat- und die 3-proz. Karbollösung; vor beiden hat er den Vorzug voraus, daß er viel weniger giftig ist und daß seine Wirksamkeit durch alkalische oder saure Zusätze nicht nur nicht abgeschwächt, sondern sogar erhöht wird (Salzwedel & Elsner[67], Weigl[69]). Gegenüber in Serum angetrockneten Keimen fand Wirgin[62b] den Alkohol sogar wirksamer als die 2-prom. Sublimatlösung. Dagegen beruht die Desinfektionswirkung des offizinellen Seifenspiritus (Barsiekow[68]) nur auf seinem Alkoholgehalt (43 Proz.); Staphylokokken und Pyocyaneus werden in feuchtem Zustand in 2 Minuten, angetrocknet in 5 Minuten sicher abgetötet. — Vgl. über die Anwendung des Alkohols und des Seifenspiritus zur Händedesinfektion das betreffende Kapitel im Abschnitt „Desinfektionspraxis“. — Betreffs Alkoholdämpfen siehe im Schlußkapitel dieses Abschnitts.

Die desinfizierende Wirksamkeit höherer Alkohole (und Aldehyde) wächst mit steigendem Molekulargewicht (WIRGIN[62b], STADLER[71a]).

Aceton und Aether töteten in R. KOCHS[9] Experimenten einen Teil der dem Versuch unterworfenen Milzbrandsporen nach 5 bzw. 8 Tagen; nach 30 Tagen war der Effekt beim Aether ein vollständiger.

Betreffs der organischen Säuren vgl. das oben im Kapitel „Säuren" Gesagte (S. 474).

Formaldehyd (H.COH), der Aldehyd der Ameisensäure, hat in den letzten Jahren eine ganz außerordentliche Bedeutung als Desinficiens erlangt; seine 40-proz. wässerige Lösung kommt unter dem Namen „Formalin" in den Handel. (Im folgenden sind alle quantitativen Angaben auf diese käufliche Lösung, nicht auf das gasförmige Formaldehyd, bezogen; um die Formalinprozente in entsprechende Formaldehydkonzentrationen umzurechnen, muß man die betreffende Ziffer mit 0,4 multiplizieren!) Die entwickelungshemmende Wirksamkeit des Formalins (zuerst von LOEW & FISCHER[73], sowie BUCHNER & SEGALL[74] entdeckt) ist außerordentlich stark, selbst in eiweißhaltigen Flüssigkeiten; so fand TRILLAT[75] in Fleischwasser merkliche Wirkung schon bei einem Zusatz von 1:50000, vollständige Entwickelungshemmung bei 1:12000, desgleichen WALTER[76] in Gelatinenährböden bei 1:10000, nach SLATER & RIDEAL[77] tritt die völlige Entwickelungshemmung in Bouillon für verschiedene Arten bei sehr verschiedenen Konzentrationen ein, so z. B. für Cholera- und Rotzbacillen schon bei 1:20000, dagegen für Staphylococc. pyg. aur. erst bei 1:5000. In eigentümlichem Kontrast mit dieser stark entwickelungshemmenden steht die relativ viel geringere bakterizide Wirksamkeit. In 2,5-proz. Formalinlösung in Bouillon starben zwar sporenfreie Milzbrandbacillen und Choleravibrionen in weniger als 15 Minuten, Staph. pyog. aur. aber erst zwischen 50 und 60 Minuten ab (SLATER & RIDEAL[77]); 5 Proz. Formalinzusatz tötet den gelben Eitercoccus in Bouillon auch erst in 30—35 Minuten (BLUM[78], ASCOLI[80]). (An Seidenfäden angetrocknete Eiterkokken sollen nach GEGNER[79] durch 2,5-proz. Formalinlösung schon in 1 Minute abgetötet werden.) Durch mäßige Erwärmung (bis 35—38°) läßt sich zwar die Wirksamkeit steigern, aber doch nicht in genügendem Maße, um das Formalin zu einer für chirurgische Zwecke erforderlichen Schnelldesinfektion brauchbar erscheinen zu lassen, indem auch bei 38° und selbst bei Anwendung 10-proz. Formalinlösungen Sterilität binnen 5 Minuten nicht mit Sicherheit zu erreichen ist (VANDERLINDEN & DE BUCK[81]). — Milzbrandsporen werden durch 12,5—15 Proz. Formalin bei Zimmertemperatur in etwa $1^1/_2$ Stunden vollständig abgetötet (POTTEVIN[82], PAUL & KRÖNIG[8]); bei 35° erfolgt die Abtötung in 30 Minuten, bei 52° in 5 Minuten (POTTEVIN); auch nahezu reines Formalin (von 35 Proz. Formaldehydgehalt) vermochte in den Versuchen von PAUL & KRÖNIG nicht, sämtliche Milzbrandsporen in 10 Minuten (wohl aber in 60 Minuten) abzutöten; auch durch Kochsalzzusatz läßt sich die Wirkung nicht steigern. — Ungleich bedeutsamer ist für die Praxis die desinfektorische Wirksamkeit der Formalindämpfe geworden, worüber vgl. im letzten Kapitel dieses Abschnitts.

Des Zusammenhangs halber seien auch hier sogleich einige Desinfektionspräparate erwähnt, die sich vom Formaldehyd ableiten bzw. deren Desinfektionswert auf ihrem Formaldehydgehalt beruht. So z. B. das „Lysoform", das eine

parfümierte, konzentriert-alkoholische Kaliseifenlösung, mit Formalin gesättigt, darstellt. Nach den Untersuchungen von Cramer[83], Hammer[84], Elsner[85], Seidewitz[86], Symanski[87] und Galli-Valerio[87a] ist die desinfizierende Wirksamkeit des Präparats nur eine mäßige und nach A. Pfuhl[88] in 3-proz. Lösung etwa derjenigen der 5-proz. Karbolsäure an die Seite zu stellen; chirurgische Verbandsstoffe, die mit Eiter infiziert waren, erwiesen sich selbst nach achtstündigem Aufenthalt in 3-proz. Lysoformlösung nicht als mit Sicherheit sterilisiert. Durch Erwärmung auf 50° läßt sich die Wirksamkeit des Lysoforms so steigern, daß 1-proz. Lösungen vegetative Keime binnen 1 Minute mit Sicherheit abtöteten (Schneider[83a]). Empfehlenswerte Eigenschaften des Lysoforms sind seine prompte desodorisierende Wirkung und der Mangel von Aetzwirkung auf Hände und Instrumente. Das billigere „Rohlysoform", das sich von dem vorstehenden Präparat nur durch den Mangel an ätherischen Oelen unterscheidet, hat dieselbe desinfizierende Wirksamkeit wie das Lysoform (Ströszner[83b]). Eine andere Formalinseife (Halm) und das sog. „Septoforma" sind von Kokubo[89] untersucht; wie beim Formalin selbst ist die Wirksamkeit dieser Präparate gegenüber Milzbrandsporen sehr viel erheblicher als gegen Eiterkokken; in ersterer Beziehung sind die genannten Präparate gleichkonzentrierten Karbollösungen bei weitem überlegen, während sie gegenüber den Eiterkokken sehr weit hinter der Wirkung der Karbolsäure zurückbleiben. Hierher gehören ferner „Sapoformol" (Stüben[83c]) und „Morbicid" (Schneider[84a], Seligmann[84b], Töpfer[84c], Küster[84d]); letzteres Präparat — auch in einer billigeren Form als „Morbicid technisch" hergestellt (v. Böhm[85a], Kessler[85b]) — ist eine Harzseife von etwa 12 Proz. Formaldehydgehalt und wirkt (bei etwa 3mal geringerem Formaldehydgehalt) trotzdem ebenso energisch desinfizierend und dabei viel weniger giftig und ätzend als das 40-proz. Formalin. Ein recht wirksames Präparat ist ferner das „Para-Parisol" (eine Verbindung von Formaldehyd mit verseiften Naphthochinonen von ca. 12 Proz. Formaldehydgehalt), das Milzbrandsporen in 3-proz. Lösung binnen 2 Stunden abtötet (Holzappel[86a]). Die durch Einwirkung von Formaldehyd auf Phenol erhaltenen, als „Saligenin" und „Eugenoform" bezeichneten Präparate haben nur mäßig bakterizide Wirksamkeit (G. Cohn[82a]); Cholerabacillen werden durch 2-proz. Saligenin erst in $^1/_2$ Stunde abgetötet. Das „Melioform" (Meyer[86b], Galli-Valerio[86c]) stellt eine Kombination von 25 Proz. Formaldehyd mit 15 Proz. essigsaurer Tonerde dar; vgl. auch betr. „Formeston" oben S. 472. Endlich sei hier noch der — von Behring[86d] speziell für die Abtötung von Tuberkelbacillen in Milch vorgeschlagenen — Kombination von H^2O^2 + Formaldehyd = „Sufonin" gedacht. —

Von den übrigen Aldehyden ist das Acrolein (Allylaldehyd) zu nennen, das (in Lösungen von $^1/_4$—1 Proz.) dem Formaldehyd sogar überlegen sein soll (Koch & Fuchs[90]); seiner Verwendung in der Desinfektionspraxis dürfte jedoch die starke Giftigkeit des Präparats im Wege stehen.

Unter den Halogensubstitutionsprodukten der Kohlenwasserstoffe ist zunächst das Chloroform ($CHCl_3$) zu erwähnen. Auf Milzbrandsporen ist zwar dasselbe ohne jeden Einfluß (R. Koch[9]); dagegen vermag es sporenfreie Mikroben in relativ kurzer Zeit zu schädigen (Salkowski[91]); durch gesättigtes Chloroformwasser werden selbst Massenkulturen von Cholerabacillen binnen 1 Minute abgetötet; die Abtötung geht ohne tiefgreifende chemische Umsetzungen vor sich, insbesondere bleiben die der Leibessubstanz des Choleravibrio selbst angehörigen „primären Giftstoffe" desselben (R. Pfeiffer) hierbei intakt. Auch Chloroformdämpfe besitzen energische antibakterielle Wirkung (Buchner & Segall[74]). Nach Kirchner[92] eignet sich das Chloroform trefflich zur Sterilisierung eiweißhaltiger Flüssigkeiten, z. B. Blutserum; ein Chloroformzusatz von 1—2 Proz. genügt, um das Serum dauernd steril zu erhalten und beeinträchtigt dabei keineswegs die übrigen Eigenschaften desselben; vor dem Gebrauch des Serums (als Nährsubstrat) läßt sich das Chloroform leicht durch mäßiges Erwärmen (bis 40—50°) verjagen. Sehr bemerkenswert ist, daß die desinfizierende Wirksamkeit des Chloroforms streng an die Gegenwart von Wasser (wenn auch nur kleiner Mengen!) gebunden ist (Lossen[93]).

Das Chloralhydrat hat eine etwa dreimal geringere antibakterielle Wirksamkeit als das Chloroform. — Eingehende Besprechung verdient:

9. Jodoform und seine Ersatzmittel.

In auffallendem Gegensatz zu der aus der chirurgischen Praxis seit langer Zeit bekannten günstigen Wirkung des Jodoforms als

Streupulver für eiternde und jauchige Geschwürsflächen, sowie besonders bei tuberkulösen Prozessen steht die Tatsache, daß seine bakterizide Wirksamkeit nur eine ganz geringe ist. Bereits bei Versuchen in vitro (sei es mit feiner Verteilung des Jodoforms im Nährboden, sei es mit Aufpuderung desselben auf die Bakterienaussaaten) bleiben die meisten Arten völlig ungeschädigt. Prompte Abtötung erfolgt nur beim Choleravibrio (A. Neisser[95], Buchner[96]); Tuberkelbacillenkulturen werden erst nach 2—3-wöchentlichem Kontakt mit Jodoformpulver oder nach 30—50-tägiger Einwirkung von Jodoformdämpfen abgetötet (Tilanus[97], Troje & Tangl[98], Wagner[99]), wobei der definitiven Abtötung ein Stadium der Abschwächung voraufgeht. Anderen Bakterienarten gegenüber ließ sich höchstens eine gewisse Entwickelungshemmung beobachten, wie sie z. B. von Behring[100a] gegenüber dem Staphylococc. pyog. aur., von A. Neisser[95] gegenüber Milzbrand- und Mäuseseptikämiebacillen, von Kronacher[101] für Rotz-, von Anastassoff[114] für Diphtheriebacillen festgestellt wurde. Noch andere Beobachter, wie Heyn & Rovsing[102], Baumgarten[103], Kunz[104], de Ruyter[105], Schnirer[106], Senger[107], Karlinski[108], Mertens[109] hatten völlig negative Ergebnisse. (Nach Fonseca[110] sollen stärkere antibakterielle Wirkungen hervortreten, wenn das Jodoform nicht als feines Pulver in Kulturmedien verteilt, sondern dem letzteren in Aceton gelöst zugesetzt wird.) Wenn schon die Versuche in vitro eine so geringe direkte antibakterielle Wirksamkeit des Jodoforms ergeben, so ist natürlich noch viel weniger eine Abtötung von Infektionserregern im lebenden Organismus zu erwarten; in der Tat sprechen die Versuche sämtlicher Beobachter (Rovsing[111], Lübbert[112], Baumgarten & Kunz, Troje & Tangl) durchaus in diesem negativen Sinne, selbst wenn das Jodoform, wie in den letztgenannten Versuchsreihen (l. c.) dem infektiösem Material in 40—100-facher Menge beigemischt war! — Wie erklärt sich nun unter diesen Umständen die eminent fäulniswidrige Eigenschaft des Jodoforms in Wunden, Geschwüren usw.? Diese Wirkung ist nach Behring[100a] darauf zurückzuführen, daß das Jodoform durch die bei der Fäulnis auftretenden Reduktionsprozesse unter Jodabspaltung zerlegt wird; die hierbei entstehenden löslichen Jodverbindungen wirken einerseits schädigend auf die Fäulniserreger — andererseits paaren sie sich mit den seitens der Erreger gelieferten Ptomainen zu ungiftigen reizlosen Verbindungen, wie das Behring[100b] für das Kadaverin direkt beweisen konnte. — Diese Zersetzung des Jodoforms tritt aber nicht bloß bei Berührung mit faulenden Stoffen ein, sondern es genügt hierzu nach Schmidt[113] schon die Einwirkung normaler Körperflüssigkeiten bei Bruttemperatur (z. B. Blut, Hydrocelenflüssigkeit, Urin, Leukocyten usw.), wobei die Jodabspaltung wahrscheinlich im wesentlichen durch den basischen Hexonkern des Eiweißmoleküls bewirkt wird. Nach Heiles[113a] Versuchen mit Organbrei geht die Zersetzung des Jodoforms nur bei Luftabschluß durch die reduzierenden Bestandteile der Körperzellen vor sich; die desinfektorisch wirksame Substanz und übrigens auch das toxische Agens bei der Jodoformvergiftung ist Dijodacetyliden, eine Verbindung, die an desinfizierender Wirkung sogar das Sublimat übertrifft. — Die aus der chirurgischen Praxis bekannte spezifische Heilkraft des Jodoforms bei tuberkulösen Prozessen erklärt sich wahrscheinlich durch Reizwirkung des Jodo-

forms (bzw. des abgespaltenen Jods) auf das tuberkulöse Gewebe (v. Stubenrauch [115]).

Ein Uebelstand, der die praktische Anwendung des Jodoforms (insbesondere aus gewissen gesellschaftlichen Rücksichten) erschwert, ist sein penetranter und überaus charakteristischer Geruch, der sich auch durch künstlich zugesetzte Duftstoffe wie Cumarin und Teerprodukte („Jodoformbituminat" hat zudem gewebsreizende Wirkung!) nicht ganz verdecken läßt. Man suchte demnach geruchlose Jodoformersatzmittel zu schaffen, indem man das Jodoform in Doppelverbindungen mit anderen Körpern überführte, aus denen sich die wirksame Substanz bei Berührung mit lebenden Geweben und Körperflüssigkeiten wieder abspalten sollte. So gelangte man durch Paarung des Jodoforms mit Hexamethylentetramin zum „Jodoformin" = $(CH_2)_6 . N_4 . CHJ_3$, sowie durch Paarung mit Aethyljodid zum „Jodoformal" = $C_2H_5J . CHJ_3$. Beide Präparate sollen zwar in vitro stärker wirken als Jodoform (Reuter [116]), aber geruchlos sind sie keineswegs, da sie schon bei Berührung mit Wasser in ihre Komponenten zerfallen. Neuerdings wird als bestes Ersatzmittel das „Novojodin" (= Hexamethylentetramindijodid) gerühmt, das im Gewebe Jod und Formaldehyd abspaltet und wirksamer ist als Jodoform, dabei billig und geruchlos (Polland [116a], Engling [116b], Janku [116c]); für die Anwendung auf zarten Schleimhäuten wird das Präparat zur Verhütung von Aetzwirkung mit Bolus alba vermischt. Ferner sind von Jodoformeiweißverbindungen Kromayers [117] „Jodoformogen", sowie Dieterichs „Eigone" zu nennen; betr. letzterer Präparate vgl. die günstigen bakteriologischen Resultate von Crzellitzer [118] und Fischer & Beddies [119]. — Andere Forscher wandten sich der Aufgabe zu, jodierte aromatische Verbindungen zu finden, die in ähnlicher Weise wie Jodoform bei Berührung mit dem lebenden Gewebe Jod abspalten und die durch ihre physikalischen Eigenschaften befähigt wären als Wundstreupulver zu dienen; vielfach kamen sogar ganz äußerliche Aehnlichkeiten (insbesondere die gelbe Farbe!) eines Präparates in Betracht. Unter der Menge solcher Präparate, die in den letzten Jahren angepriesen wurden, ist unzweifelhaft manches Brauchbare, während viele andere Substanzen die gestellten Erwartungen nicht erfüllt haben. Vgl. auch das zusammenfassende Referat von W. Schmidt [120]. Ganz allgemein läßt sich sagen (S. Fränkel [121], S. 395 ff.), daß unter den jodierten Substitutionsprodukten der Phenole, Phenolkarbolsäure und ihrer Ester nur diejenigen als Jodoformersatz dienen können, die das Jod leicht abspaltbar in der Seitenkette enthalten, nicht aber die im Kern jodierten Verbindungen; natürlich können letztere (wie z. B. das Trijodkresol) durch ihren aromatischen Kern (Kresolgruppen) sonstige antiseptische Wirkungen ausüben. Von diesem Gesichtspunkt aus ist es zu verstehen, daß das „Aristol" (= Dithymoldijodid) Heller [122]) und das „Europhen" (= Isobutylorthokresoljodid) (Christmann [123]) brauchbare Jodoformersatzmittel sind und auch bei Versuchen in vitro sich ähnlich wie Jodoform verhalten; dagegen sind z. B. das „Sanoform" (= Dijodsalicylsäuremethyläther) (Schlesinger [124]), das Loretin (= Meta-Jodorthoxychinolinanasulfosäure), sowie das „Nosophen (= Tetrajodphenolphthalein) und sein als „Antinosin" bezeichnetes Na-Salz (Lieven [125]) unfähig im Organismus Jod abzuspalten; dasselbe gilt auch von „Sozojodol" (= Dijodparaphenolsulfosäure), das schon als Säure, und noch viel weniger als Neutralsalz (mit Na oder K), nur sehr geringe antiseptische Wirkung hat (Lübbert [117b]), während die energische Wirksamkeit seines Hg-Salzes (Spirig [126]) selbstverständlich nur auf dem Hg-Gehalt beruht. — Dagegen scheinen im Kern jodierte Pyrrole und Thiophene zur Jodabspaltung im Organismus befähigt zu sein; in ersterer Beziehung sei das „Jodol" (= Tetrajodpyrrol) genannt, das jedoch nach Riedlin [127] nur sehr geringen Wert hat; andererseits das Thiophendijodid (Spiegler [128]) bei dem Jodabspaltung im Organismus (durch Harnuntersuchung!) direkt nachgewiesen und das schon in vitro, mehr noch in Wunden, antibakteriell wirksam ist. Eine erhebliche Tiefenwirkung wird dem „Isoform" (= Parajodoanisol) nachgerühmt (Winterberg).

Endlich sind unter den Jodoformersatzmitteln noch gewisse Wismutsalze zu nennen; so zunächst das „Airol" (eine basische Wismuth-Oxyjodidverbindung), das nach Hägler [129] schon in feuchter Luft, mehr noch in Berührung mit dem lebenden Gewebe Jod abspaltet und in vitro sich ganz analog verhält wie Jodoform (auch hier sind Choleravibrionen am empfindlichsten!). Andere Bisalze, wie z. B. das „Dermatol" (= basisch-gallussaures Bi) (Rohrer [134]) oder das „Xeroform" (= Bi-Tribromphenylat) (Hesse [130], Dräer [133]) enthalten gar kein Jod und können daher lediglich in ihrer Eigenschaft als Wund-

streupulver, nicht aber nach ihrer chemischen Wirkung, als Jodoformersatz bezeichnet werden. Letzteres gilt auch von dem „Ichthoform“ (= Thiohydrocarbur-sulfon-formaldehydat.) einem schwarzbraunen unlöslichen Pulver, das durch Formaldehyd-Abspaltung wirkt und bereits in vitro ziemlich bedeutende entwickelungshemmende Wirksamkeit zeigt (Aufrecht[131], Rabow & Galli-Valerio[132]); desgleichen von dem „Almatein“, einem Hämatoxylin-Formaldehydpräparat (Venus[132a]); hierher gehört endlich auch das „Gallicin“ (= Gallussäure-Methyläther) (Merz[135]).

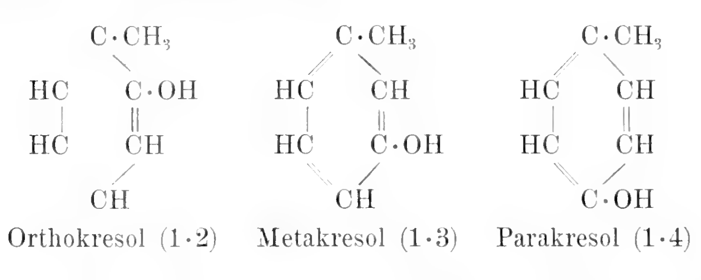
10. Phenol (Karbolsäure) und Kresole.

Dem Benzol (Benzin), C_6H_6, kommt nur eine gewisse entwickelungshemmende (Chassevant[136]), nicht aber bakterizide Wirkung zu (Ruepp[137]); Milzbrandsporen erwiesen sich selbst nach 20-tägigem Aufenthalt im Benzol völlig ungeschädigt (R. Koch[9]).

Das Phenol (Karbolsäure), $C_6H_5.OH$, spielt in der Desinfektionspraxis eine ganz hervorragende Rolle. Zwar steht seine desinfizierende Wirksamkeit weit hinter derjenigen des Sublimats zurück; auch ist die Karbolsäure ziemlich teuer, übelriechend und giftig (in den zur Anwendung gelangenden 3—5-proz. Lösungen sogar weit stärker giftig als die 1-prom. Sublimatlösung!) und erzeugt auf der menschlichen Haut zuweilen Aetzwirkungen (Parästhesien, sogar Gangrän); doch werden alle diese Nachteile reichlich aufgewogen durch die große Zuverlässigkeit, mit der die Karbolsäure unter allen Umständen und unbeirrt durch andere in der Desinfektionsflüssigkeit vorhandene Substanzen (Eiweißkörper, Salze, Alkalien, Säuren) ihre Wirkung ausübt. Im vorteilhaften Gegensatz zu den meisten anorganischen Desinfizientien (insbesondere den Metallsalzen) besitzt nämlich die Karbolsäure eine sehr feste, nur schwierig angreifbare chemische Konstitution, und die wenigen Verbindungen, welche die Karbolsäure mit Säuren oder Alkalien bildet, wirken selbst wieder desinfizierend. In eiweißhaltigen Flüssigkeiten tritt zwar unter der Einwirkung von Phenol und Kresolen auch eine Ausfällung ein, jedoch sehr langsam, erst binnen Stunden oder Tagen (Schürmayer[141]). In nicht ganz reinen Phenolpräparaten tritt unter dem Einflusse des Lichtes Rotfärbung ein, die jedoch für die desinfizierende Wirkung belanglos ist. — Entwickelungshemmung zeigt sich erst bei einem Karbolgehalt des Nährsubstrats von 1:1250 und wird vollständig bei 1:850 (R. Koch[9]). Vegetative Formen der verschiedensten Krankheitserreger werden durch 3-proz. Karbolsäure ausnahmslos in 8 Sekunden abgetötet (Gärtner & Plagge[142]); diese Konzentration ist daher für die gewöhnliche Desinfektionspraxis vollständig ausreichend. — Abtötung von Milzbrandsporen läßt sich bei gewöhnlicher Temperatur selbst durch Einwirkung 7-proz. Karbolsäure — (in größerer Menge löst sich Phenol in Wasser nicht auf) — und bei einer Einwirkungsdauer von 38 Tagen nicht mit Sicherheit erreichen (Geppert[143]); vgl. analoge negative Resultate betr. 5-proz. Karbollösung bei Guttmann & Merke[144]; auch durch unverdünntes Acid. carbol. liquefactum (von ca. 90 Proz. Phenolgehalt) läßt sich kein stärkerer Effekt erzielen (Krönig & Paul[8]); immerhin zeigt sich nach 24-stündiger Einwirkung der 24-stündigen Lösung ein großer Teil der Sporen abgetötet. Dagegen läßt sich durch Erwärmen auf 37° der desinfektorische Effekt der Karbolsäure so verstärken, daß sichere Abtötung sämtlicher Sporen in 5-proz. Lösung binnen 3 Stunden, in 4-proz. nach 4 Stunden, in 3-proz. nach 24 Stunden eintritt

(Nocht[145]). Auch durch Zusatz von Salzsäure und Weinsäure (Laplace[10b], Jäger[27]), sowie insbesondere durch NaCl und Neutralsalze läßt sich die Wirksamkeit der Karbolsäure sehr steigern; dagegen wirkt jeder Alkoholzusatz ungünstig und Karbollösungen in absolutem Alkohol sind völlig unwirksam (vgl. oben S. 451 f.). Ueber die sogenannten „Karbolsäuretabletten" vgl. unten 488.

Die drei isomeren **Kresole**



Orthokresol (1·2) Metakresol (1·3) Parakresol (1·4)

sind in reinem Zustande von C. Fränkel[151], Buttersack[146], Schütz[148], Gruber[152], Hammerl[147b], Schneider[157], Seybold[158], sowie in Form des als „Trikresol" (Schering) bezeichneten Gemisches von Hammerl[147a], Bronstein[149], Oehmichen[150] untersucht worden. Dieselben sind der Karbolsäure an desinfizierender Wirksamkeit bedeutend überlegen (vegetative Formen durch 1 Proz. Ortho- und Parakresol schon in 1 Minute getötet, noch rascher durch Metakresol!), insbesondere in eiweißhaltigen Flüssigkeiten, aber allerdings auch giftiger als Phenol (besonders die Paraverbindung). Im Wasser sind sie nur wenig löslich (Orthokresol zu 2,5 Proz., Parakresol zu 1,8 Proz., Metakresol zu 0,5 Proz.). Letzterer Umstand erschwerte lange Zeit eine rationelle Verwendung der sogenannten **„rohen Karbolsäure"** (richtiger als **Rohkresol** zu bezeichnen, vgl. bei H. Schneider[157a]), einer braunen dickflüssigen, sehr billigen Substanz, die bei der Karbolsäuregewinnung als Rest zurückbleibt und — neben (für die Desinfektion wertlosen, Kohlenwasserstoffen und Pyridinbasen, sowie geringen Mengen von Phenol usw. — als wirksamen Bestandteil eben die (zwischen 185° und 205° C siedenden) Kresole enthält (C. Fränkel[151]). — Die Prozentziffern, die zur Bezeichnung des Wertes der verschiedenen im Handel vorkommenden Präparate dienen, z. B. „25-proz. rohe Karbolsäure", beziehen sich auf Löslichkeit in Natronlauge. — Die in der rohen Karbolsäure enthaltenen Kresole lassen sich durch verschiedene Methoden in Lösung bringen und nutzbar machen:

a) Durch Vermischung der rohen Karbolsäure mit gleichen Volumteilen roher Schwefelsäure erhielten Laplace[10b] und C. Fränkel[151] eine sirupartige, im Wasser leicht lösliche Flüssigkeit von sehr bedeutender desinfektorischer Wirksamkeit. Die ziemlich komplizierten chemischen Verhältnisse, welche bei der „Aufschließung" des Kresol mittels Schwefelsäure in Betracht kommen, sind durch die Studien von Schneider[157a] klargestellt worden. Die Kresole können zunächst als solche neben der Säure in der Lösung vorhanden sein; solche Kresol-Säuregemische lassen sich durch Vermischen einer 2-proz. wässerigen Kresollösung mit 2 Proz. Säure darstellen (Schneider). Oder es bilden sich chemische Verbindungen

zwischen Kresol und Säure, und zwar entweder Kresylschwefelsäuren (mit Eintritt der Sulfogruppe in die Seitenkette) oder Kresylsulfosäuren (mit Eintritt der Sulfogruppe im Kern). Letztere, von geringerer desinfizierender Wirksamkeit, bilden sich bei Erhitzen (FRÄNKEL[151], FISCHER & KOSKE[159]); auch geht hierbei die Orthophenolsulfoäure (= „Aseptol") (HUEPPE[153a]) in die weniger wirksame Paraverbindung über.

Es ist daher für die Aufschließung der rohen Karbolsäure mit Schwefelsäure zweckmäßig, wenn die bei der Mischung auftretende spontane Erhitzung durch sorgfältige Kühlung und langsames Eingießen der Schwefelsäure in dünnem Strahle vermieden wird. Zur Charakterisierung des Desinfektionswertes dieser verschiedenen Klassen von Körpern diene, daß Milzbrandsporen:
durch Phenol (Karbolsäure) selbst in 7-proz. Lösung und noch nach 40 Tagen noch nicht abgetötet sind,
durch Ortho- und Paraphenolsulfosäure in 5-proz. Lösung binnen 3 bzw. 12 Tagen abgetötet sind,
durch ein Gemisch aller drei Kresole in saurer 0,3-proz. Lösung in 8—20 Stunden abgetötet sind.
Hierher gehört auch das sog. „Sanatol" (BOLIN[154]), sowie das in den letzten Jahren mit viel Reklame angepriesene „Automors", das jedoch nach den übereinstimmenden Prüfungen seitens FLEMMING[152b], ROEPKE[152c], L. BITTER[154a], EINECKER[154b], FRIEDLÄNDER[154c], MESSENZEHL[154d] nichts anderes als ein Kresolschwefelsäurepräparat ist. Endlich seien hier noch die durch Säureaufschließung des rohen Naphtha („Masut") (BARTOSCHEWITZ[155]) und des russischen Nadelholzteeres (NENCKI & SIEBER[156]) enthaltenen Desinfizientien erwähnt. Leider sind diese billigen sauren Lösungen nur für die grobe Desinfektion geeignet (Ställe, Aborte usw.).

b) Dagegen lassen sich durch Aufschließung der rohen Karbolsäure mittels Alkalien wirksame Substanzen gewinnen, welche die infizierten Objekte nicht beschädigen und auch für die chirurgische Desinfektionspraxis verwendbar sind. Die beiden hauptsächlichen Repräsentanten der im Handel vorkommenden „Kresolseifen", das „Kreolin" und das „Lysol", unterscheiden sich schon äußerlich dadurch, daß bei Verdünnung mit Wasser das Kreolin milchige Emulsionen gibt, während Lysol ganz klar in Lösung geht.

Ueber den Grund dieses verschiedenartigen Verhaltens von Körpern, die doch in prinzipiell gleicher Weise (nämlich durch Aufschließung der rohen Karbolsäure mittelst Seife) gewonnen sind, ist viel gestritten worden. Nach R. OTTO & BECKURTS[160] sollte das ausschlaggebende Moment darin zu suchen sein, daß zur Herstellung des Kreolins eine Harzseife, zum Lysol dagegen eine Leinölseife verwendet ist; ENGLER[161] nahm an, daß im Kreolin eine Lösung der Seife im Teeröl vorliege — während Lysol umgekehrt eine Lösung des Teeröls in der Seife sei (daher im ersteren Falle das Trübwerden durch Ausscheidung feinster Teeröltröpfchen bei Wasserzusatz!). HUEPPE[153b] jedoch stellte fest, daß es lediglich auf das Ausgangsmaterial ankomme, bzw. auf das Prozentverhältnis der (unlöslichen) Kohlenwasserstoffe zu den (löslichen) Kresolen in demselben; Teeröle, die an Kohlenwasserstoffen reich sind, geben mit Seife nur Emulsionen (Kreolin mit höchstens 27 Proz. Kresolgehalt), während Teeröle, die viel Kresole und wenig Kohlenwasserstoffe enthalten, klare Lösungen geben (Lysol mit etwa 50 Proz. Kresolgehalt). HAMMER[162] konnte dies durch direkte Versuche mit reinen Substanzen der einen und der anderen Gruppe (Kresol einerseits — Xylol und Petroleum andererseits) bei Auflösung derselben in gleichen Seifenmengen beweisen; die beiden letzteren Substanzen gaben erst mit der sechsfach größeren Seifenmenge, als es beim Kresol der Fall war, klare Lösungen, sonst nur Emulsionen; auch ließ sich einerseits durch Seifenzusatz zum Kreolin eine klare Lösung erzielen — und andererseits erzeugte ein Zusatz von Xylol zu der vorher klaren Lysollösung sofort Trübung; endlich ist noch bemerkenswert, daß die Löslichkeit der Kohlenwasserstoffe durch gleichzeitige Anwesenheit von Phenol befördert wird (wie das im Lysol der Fall ist). — Unter den verschiedenen Kreolinen sind einerseits die englischen Präparate „Creolin Pearson", „Jeyes. Fluid", „Izal" (O. NEUMANN[163], KRÜGER[163a],

L. Bitter[163b], Brühl[163c]) — (hierher gehört auch das ganz ähnlich zusammengesetzte und dabei billigere „Creolin Austria", Hammer[162]) — andererseits das sog. deutsche „Kreolin Artmann" zu unterscheiden; das letztere hat einen weit geringeren Desinfektionswert. Der Unterschied (Weyl[164], Henle[165]) liegt teils im Ausgangsmaterial (im englischen Kreolin mehr Kresol, im deutschen mehr Kohlenwasserstoff), teils in der Natur des Emulgens (im englischen Präparat Harzseife, im deutschen ein gummiähnlicher Stoff). Jedoch scheint die Zusammensetzung des „Artmannschen Kreolins" im Laufe der Zeit erheblich gewechselt zu haben; Paul & Krönig[8] berichten im Jahre 1897 von einem derartigen Präparat, das eine von der soeben geschilderten völlig abweichende chemische Konstitution hat und dessen Desinfektionswert in den Versuchen mit Milzbrandsporen etwa demjenigen des Creolin Pearson gleichkam.

Die bakteriologischen Prüfungen des Kreolins (v. Esmarch[166], Sirena & Alessi[167], Henle[165], Hünermann[168]) sind in ihren Einzelheiten zum Teil widersprechend; die Erklärung kann einmal in der Verschiedenartigkeit der Präparate liegen (ungleicher Kresolgehalt je nach dem Ausgangsmaterial), andererseits auch darin, daß die frischbereitete wässerige Lösung stärker desinfiziert als eine solche, die einige Zeit gestanden hat (Henle). Nach Behring[1b] verhält sich der Desinfektionswert von Karbolsäure, Kresol und Kreolin in Bouillon ungefähr wie 1:3,5:10; in eiweißhaltigen Flüssigkeiten jedoch nimmt aus noch unaufgeklärten Gründen) die Wirksamkeit des Kreolins sehr stark ab und ist z. B. in Blutserum etwa 50mal geringer als in Bouillon und 3—4mal geringer als der entsprechende Desinfektionswert der Karbolsäure (Behring[13d]). Milzbrandsporen werden selbst durch reines Kreolin, und selbst bei einer Einwirkungsdauer von 5 Wochen, nicht getötet (Hünermann[168], Paul & Krönig[8]); die entgegenstehenden positiven Resultate Eisenbergs[169] sind (wegen Mitübertragung von Desinficiens auf das Nährsubstrat) nicht einwandfrei.

Entsprechend seiner chemischen Konstitution hat Lysol eine viel stärkere desinfizierende Wirkung; in 0,3-proz. Lösung vernichtet es Eiterkokken in Bouillon in 30 Minuten. Die Wirkung auf Milzbrandsporen ist bei gewöhnlicher Temperatur nur gering (nach Hammer[162] durch 0,5-proz. Lösung erst in 8 Tagen abgetötet — nach Paul & Krönig[8] in 2-proz. Lösung in 4 Tagen nur sehr geringe Wirksamkeit); durch gleichzeitige Erwärmung läßt sich jedoch der Effekt so steigern, daß z. B. bei 55° in 10-proz. Lösung schon binnen 5 Minuten alle Sporen sicher absterben. In eiweißhaltigen Flüssigkeiten ist der Desinfektionswert des Lysols herabgesetzt, aber nicht in so erheblichem Grade wie beim Kreolin. — In hartem Wasser gibt das Lysol trübe Lösungen (durch Ausfällung der Erdalkalien). Die Lysollösungen sind schlüpfrig, was für manche Zwecke lästig empfunden wird, in anderen Fällen aber (z. B. für den Geburtshelfer) einen Vorteil bedeutet.

Ueber Lysolvergiftungen vgl. bei Burgl[170], Kayser[172] und Fries[171]. — Die vortreffliche desinfizierende Wirksamkeit des Lysols beruht sowohl auf dem zu seiner Fabrikation verwendeten Ausgangsmaterial (Trikresol) als auch auf der zur Aufschließung desselben angewandten Seife (Leinölseife). Was das Ausgangsmaterial anbelangt, so war zwar von einigen Autoren, wie Herzog, Emde (zit. nach H. Schneider[157b]), Fehrs[173] die Ansicht geäußert worden, daß das Orthokresol den beiden anderen Isomeren gegenüber an desinfizierender Wirksamkeit zurückstehe und deshalb aus dem zur Herstellung von Kresolseife zu verwendenden Rohkresolgemisch auszuschließen sei; und tatsächlich war dies auch in dem auf Grund des preußischen Ministerialerlasses vom 19. Okt. 1907 für die Hebammenpraxis vorgeschriebenen offizinellen Liquor cresol. saponat. geschehen. Jedoch erreicht diese — nach den soeben angegebenen Vorschriften lediglich aus Meta- und Parakresol hergestellte — Kresolseifenlösung nicht die

desinfizierende Wirksamkeit des Lysols und ist überdies oft von ungleichmäßiger Zusammensetzung (SCHNEIDER[157b], WOLF[174], SAITO[175], RAPP[176], UEBELMESSER[177], SELIGMANN[178]); auch konnte SCHNEIDER[157b] auf Grund kritischer Prüfung der Literatur, sowie nach eigener experimenteller Prüfung der Frage, nachweisen, daß die behauptete Minderwertigkeit des Orthokresols in Wirklichkeit nicht besteht; dieselbe war aus vergleichenden Versuchen zwischen verschiedenen Fraktionen des Rohkresols von niederem und höherem Siedepunkt gefolgert worden, wobei die tatsächlich beobachtete geringere Wirksamkeit der niedrig siedenden Anteile irrtümlich auf das Orthokresol bezogen worden war, während sich dieselbe in der Tat durch den Gehalt dieser Fraktionen an (dem den Kresolen bedeutend an Desinfektionskraft nachstehenden) Phenol erklärt und vergleichende Versuche an den rein dargestellten drei Isomeren der Kresole die annähernd gleiche Wirksamkeit derselben in der Seifenlösung ergaben. Wie erwähnt, kommt für die Ueberlegenheit des Lysols gegenüber anderen ähnlichen Präparaten aber auch die Beschaffenheit der zu seiner Fabrikation verwendeten Seife in Betracht; nach SCHNEIDER[157b] bestehen in den Kresolseifenlösungen beide Komponenten (Kresol und Seife) unabhängig nebeneinander*), während durch chemische Bindung (wobei Alkali in die OH-Gruppe eintritt) das weniger wirksame Kresolalkali auftritt; diese chemische Bindung tritt ein, wenn in der Seife freies Alkali vorhanden ist, z. B. infolge hydrolytischer Spaltung, zu welcher die (für die Lysolfabrikation verwendete) Leinölseife weniger neigt als z. B. Rübölseifen. —

Präparate von ähnlicher chemischer Konstitution und Wirksamkeit wie das Lysol (und zum Teil billiger) sind: „Sapokresol" (WOLF[180]), — „Sapokarbol" (ROLL[181]), — „Kresapol" (TAVEL & TOMARKIN[182]), — „Bacillol" (CRAMER[184], ENGELS[183]), — „Paralysol" (NIETER[187]), — „Ennan" (WOLF[188]), — „Metakalin" (WESENBERG[189]) und das von Kohlenwasserstoffen völlig freie „Kresol-Raschig" (SCHÜRMAYER[185]). — Bemerkenswerten Erfolg hat auch die Kombination von Trikresol mit Aethylendiamin ana (= „Kresamin") gegeben (SCHÄFFER[19], ECKSTEIN[186]); das Präparat tötet in 2-proz. Lösung Milzbrandsporen in Wasser suspendiert schon nach 2 Tagen, in Blutserum dagegen selbst in 5-proz. Lösung noch nicht in 42 Tagen; wegen seiner (durch die eiweißlösende Eigenschaft der organischen Base vermittelten) Tiefenwirkung ist es vielleicht zur Händedesinfektion geeignet.

Speziell für die grobe Desinfektion (Abscheuern von Böden, Holzwerk usw.) ist endlich die NOCHTsche[145] Karbolseifenlösung berechnet, d. h. eine heiß bereitete Lösung von 6 Proz. Schmierseife und 5 Proz. roher (sog. „100-proz.") Karbolsäure, die auch nach dem Erkalten klar bleibt; etwa vorhandene Teertropfen können, um Beschädigungen der zu desinfizierenden Gegenstände zu vermeiden, durch Abseifen entfernt werden. Das Präparat ist sehr billig, überall leicht herzustellen und hat den großen Vorteil, gleichzeitig Reinigung und Desinfektion zu leisten. Vegetative Formen werden bei gewöhnlicher Temperatur durch $1^1/_2$-proz. Lösung in 30 Minuten, Milzbrandsporen bei 50° in 5-proz. Lösung binnen 6 Stunden sicher abgetötet.

c) Die in der rohen Karbolsäure enthaltenen Kresole lassen sich auch in neutrale Lösung bringen durch Zusatz gewisser Salze; HUEPPE[153b] fand zu diesem Zweck zuerst das Natriumsalicylat brauchbar, später auch die Salze aller Orthooxybenzoësäuren, sowie der Orthobenzolsulfosäuren und der entsprechenden Naphthalinderivate. Am besten bewährte sich ein Gemisch aller drei Kresole mit kreolinsaurem Natrium als Lösungsmittel. Dieses, von HUEPPE und HAMMER[162] als „Solveol" bezeichnet und für die chirurgische Antisepsis empfohlen (HILLER[190]), enthält keine wertlosen Pyridine und Kohlenwasserstoffe, sondern nur Kresole im Verhältnis von etwa 24 Proz. Mischung (d. h. etwa halb so viel wie das Lysol). Der Desinfektionswert des Solveols ist etwas geringer als der des Lysols, wenn man zum Vergleich Lösungen von gleichem Kresolgehalt heranzieht (VAHLE[191], SCHÜRMAYER[141a], SCHÜTZ[192]). — Ein ähnliches, aber für die grobe Desinfektion berechnetes Präparat ist das „Solutol" (HUEPPE[153c]), durch Auflösung von Rohkresol im Ueberschuß in Natronlauge bereitet; hierbei bildet sich Kresolnatrium, welches das Kresol in Lösung hält; Solutol enthält ca. 60 Proz. Kresol, wovon $^1/_4$ frei, $^3/_4$ an Na gebunden. Nach HUEPPE soll das Solutol in 0,5-proz. Lösung alle vegetativen Keime binnen 5 Minuten, Sporen in 10-proz. Lösung in 3 Tagen, in 20-proz.

*) In allen Kresolseifenlösungen und auch in Gemischen von Seife und reinem Phenol tritt eine wechselseitige Erhöhung der desinfizierenden Wirkung beider Komponenten ein (HELLER[179]).

Lösung in 2 Tagen töten; Paul & Krönig[8] hingegen sehen selbst bei Anwendung konzentrierten Solutols noch nach 4 Tagen nicht vollständigen Effekt (wenn auch die allermeisten Sporen abgestorben waren) und 2,5-proz. Lösung fast ganz unwirksam war; bei gleichzeitiger Erwärmung auf 55° soll nach Hueppe die Abtötung der Sporen schon binnen 5—10 Minuten erfolgen.

Auf der direkten (wenn auch geringen) Wasserlöslichkeit der Kresole (vgl. oben S. 484) beruht endlich ein speziell für lange Einwirkungsdauer (bei Desinfektion von Grubeninhalt, Urin-Kotgemischen usw.) berechnetes Präparat, das sog. „Saprol", welches in glücklicher Weise Desodorisation und Desinfektion vereinigt (Scheurlen[193], Laser[194], Keiler[195], Pfuhl[196], Görbing[197]) und dabei außerordentlich billig ist (1 kg = 40 Pfg.). „Saprol" ist ein Gemisch von 80 Teilen roher (ca. „50—60-proz.") Karbolsäure mit 20 Teilen Mineralöl und enthält etwa 40—45 Proz. Kresol. Die desinfizierende Wirkung des Saprols ist gleich der einer Kresollösung von gleichem Prozentgehalt. Das Saprol ist (dank der Mineralbeimischung) leichter als Wasser und schwimmt daher, der zu desinfizierenden Flüssigkeit zugesetzt, auf deren Oberfläche in Form einer dünnen Deckschicht; letztere verhindert einerseits das Entweichen von Fäulnisgasen und wirkt also desodorisierend, — andererseits gibt sie allmählich Kresol an die zu desinfizierende Flüssigkeit ab. In dünnen Fäkalflüssigkeiten wird aus dem zugesetzten Saprol binnen 2—3 Tagen etwa der dritte Teil des darin enthaltenen Kresols abgegeben (Scheurlen); bei einem Saprolzusatz von 2 Proz. kann man also mit Sicherheit darauf rechnen, daß in der zu desinfizierenden Flüssigkeit überall ein Kresolgehalt von 0,5 Proz. zustande kommt, eine Konzentration, die eine sichere Abtötung aller vegetativen Krankheitserreger garantiert. Wo jedoch — wie in der Praxis sehr häufig — gröbere Fäkalmassen vorliegen, da wird der Desinfektionseffekt wegen der Schwierigkeiten des Eindringens recht unsicher und tritt erst nach mehreren Tagen ein (Bickel & Kraus[198a]).

In den letzten Jahren hat man auch die reinen Kresole und ihre Derivate für die Desinfektionspraxis nutzbar zu machen gesucht; wenn auch diese Präparate für die Anwendung im großen wegen ihres hohen Preises mit den soeben besprochenen Produkten aus der rohen Karbolsäure nicht konkurrieren können, so haben sie dafür andere Vorzüge, z. B. hohe desinfektorische Wirksamkeit, die sie für manche Zwecke, z. B. die chirurgische Desinfektion, brauchbar erscheinen lassen. Hier sind zunächst die chemischen Verbindungen des Phenols und der Kresole mit Oxalsäure zu nennen, die eine dem Ausgangsmaterial gegenüber erheblich erhöhte desinfizierende Wirksamkeit zeigen (Hailer[198]). Am bekanntesten in dieser Reihe ist das „Phenostal" (chemisch = Diphenyloxalsäureester = $C_6H_5 . O—C(OH_2) . C(OH_2) . OC_6H_5$) (Croner & Schindler[199], Schneider[200], Erb[201], Kalähne[202], Moldovan[203], Küster[204]), das auch in Pastillenform als sog. „Karbolsäuretabletten" in den Handel kommt und in seiner Desinfektionswirkung sowohl der Karbolsäure als auch dem Lysol erheblich überlegen ist; in 1½-proz. Lösung werden Eiterkokken in vier Minuten, in 5-proz. Lösung Milzbrandsporen binnen 1½ Stunden abgetötet; die Nachteile des Präparates bestehen in seiner starken Giftigkeit, dem hohen Preise, der Herabsetzung seiner Wirksamkeit durch Alkali, Salze und Eiweiß, sowie in der durch seine Anwendung eintretenden Schwärzung von Metallinstrumenten (Moldovan[203]). Ein analoges vom Kresol abgeleitetes Präparat ist das sog. „Kresosteril" (= Metakresol-Orthooxalsäureester) (Bierotte[205]). — Sehr energische Desinfizientien finden sich unter den Halogensubstitutionsprodukten des Phenols und Kresols; so wurde das Parachlorophenol ($C_6H_4 . Cl . OH$) von Spengler[206] in 2-proz. Lösung zur Sputumdesinfektion empfohlen; in den letzten Jahren haben besonders Bechhold & Ehrlich[207a], sowie Laubenheimer[208] auf diese Körper aufmerksam gemacht; als besonders wirksam, und dabei bedeutend weniger giftig als Lysol fand letzterer Autor das Chlor-meta-Kresol, das in 1-proz. Lösung Staphylokokken schon binnen 30 Sekunden abtötet. Als Aufschließungsmittel zur Herstellung wässeriger Lösungen verwendete Laubenheimer ricinolsaures, sowie ricinolsulfosaures Kalium und dioxystearinsaures Kalium. Von anderen Aufschließungsmitteln, die zur Herstellung hochprozentiger Kresollösungen in den letzten Jahren empfohlen sind, seien noch hydrinden-sulfosaures Na (Kraus[209]), sowie Alkohol (Hiller[210]) genannt; über die durch Anytol erhaltenen Kresollösungen vgl. im nächsten Abschnitt.

11. Andere Benzolderivate und höhere Homologe.

Von Kohlenwasserstoffen sei außer dem bereits S. 483 erwähnten Benzol zunächst das „Ichthyol", ein Gemenge schwefelhaltiger Kohlen-

wasserstoffe, genannt, das nach LATTEUX[211] in 3—7-proz. Lösungen binnen 5 Minuten die verschiedenen vegetativen Formen abtötet. Ein ähnliches Präparat ist das sog. „Anytin", welches ein sehr starkes Lösungsvermögen für sonst in Wasser nur wenig oder gar nicht lösliche Stoffe (Kresol, Jod usw.) besitzt; die so gewonnenen Lösungen heißen „Anytole" und zeigen sehr starke bakterizide Eigenschaften (LÖFFLER[212]); z. B. tötet das Metakresol-Anytol (mit einem Kresolgehalt von 40 Proz.) in 3-proz. Lösung alle vegetativen Keime schon in 2—3 Minuten, sowie in 5—10-proz. Lösung selbst die resistentesten Milzbrandsporen binnen 36 Stunden. Anytin und Anytol zeigen (ähnlich wie Ichthyol) ein gewisses elektives Verhalten gegenüber verschiedenen Bakterienarten, indem Typhus- und Cholerabacillen nur verhältnismäßig wenig, dagegen Diphtherie-, Milzbrandbacillen und Streptokokken stark beeinflußt werden.

Anilin $C_6H_5 . NH_2$) besitzt stark entwickelungshemmende Eigenschaften; vollständige Hemmung bei einem Zusatz von Anilinwasser zum Nährboden im Verhältnis von 1 : 5 (RIEDLIN[138]). — Acetanilid („Antifebrin") hat nach LÉPINE[139] und WALSH[140] nur geringe entwickelungshemmende, gar keine bakterizide Wirksamkeit. Trinitrophenol (= „Pikrinsäure"), $C_6H_2.(NO_2)_3$. .OH wirkt nach DE LA CROIX[213] in 0,1-proz. Lösung entwickelungshemmend, in 0,5—1-proz. bakterizid.

Von höheren Phenolen ist das Orthodioxybenzol, $C_6H_4(OH_2)$ [1.2], (= „Pyrokatechin") von DUGGAN[214], die Meta- und Paraverbindung (= „Resorcin" bzw. „Hydrochinon") von LÜBBERT[215] untersucht worden; antiseptischer Wert gering, vollständige Entwickelungshemmung des Staph. pyog. aur. erst bei einem Gehalt von 1 bzw. $^1/_4$ Proz. Der Pyrokatechin-Aethyläther (unter den Bezeichnungen „Thanatol", „Guäthol", „Ajakol") soll nach VAS[216] in 1—2-promill. Lösungen vegetative Formen abtöten. — Das „Kreosot", ein wechselndes Gemenge von Guajakol, $C_6H_4\left\langle{OCH_3 \atop OH}\right.$ [1.2], und Kreosol $C_6H_3\left\{{CH_3 \atop {OCH_3 \atop OH}}\right.$ [1.3.4], tötet nach GUTTMANN[217] sporenfreie Bacillen in 0,3-proz. Lösung in 1—2 Minuten und hemmt die Entwickelung der Tuberkelbacillen auf erstarrtem Blutserum schon bei einem Gehalt des Nährbodens von 1 : 2000. Auch das Guajakol für sich allein untersucht (KUPRIANOW[218]), steht an desinfizierender Wirksamkeit dem Karbol und Kresol nach; durch 33-proz. Alkoholzusatz soll seine Wirkung gesteigert werden.

Unter den Säuren, die sich vom Benzolkern ableiten, wirkt die Benzoësäure (C_6H_5.COOH) schon in Verdünnung von 1:2000 in Fäulnisgemischen (SALKOWSKI[219], BUCHOLTZ[220], DE LA CROIX[213]) und bei 1 : 400 auf Eiterkokken (LÜBBERT[215]) entwickelungshemmend, läßt dagegen Milzbrandsporen selbst nach monatelanger Einwirkung völlig unbeeinflußt (R. KOCH[9]). In der Reihe der Homologen der Benzoësäure: Phenylessigsäure, Phenylpropion- und -buttersäure steigt nach PARRY LAWS[221] der Desinfektionswert mit dem Molekulargewicht (d. h. gerade umgekehrt wie bei den Fettsäuren!). — Die Salicylsäure = Orthooxybenzoësäure $C_9H_4\left\langle{OH \atop COOH}\right.$ [1.2] hemmt die Entwickelung der Staphylokokken bei 1 : 655 (LÜBBERT[215]), des Milzbrandbacillus bei 1 : 1500 (R. KOCH[9]), hat dagegen nur geringe bakterizide Kraft (SAMTER[222]) und ist gegenüber Sporen ganz wirkungslos. Die Para- und Metaverbindungen sind hier sowohl, wie bei der höheren homologen Kresatinsäure unwirksam (WEHMER[223]). — Die Salicylsäurephenylester $C_6H_4\left\langle{OH \atop COO}\right.$ ‖ C_6H_5 (= „Salol") ist von NENCKI (vgl. bei S. FRÄNKEL[121], S. 373 ff.) für die Darmdesinfektion (vgl. jedoch oben S. 195) vorgeschlagen worden, indem unter dem Einfluß des Pankreasfermentes der Ester allmählich verseift und die wirksame Phenylgruppe (an der in der Formel mit ‖ bezeichneten Stelle!) abgespalten wird. Parachlorosalol soll noch stärker wirksam sein (entsprechend der Ueberlegenheit des Parachlorophenols über die Karbolsäure). — Salicyl- und Benzoësäure-Aldehyd wirken in 0,1-proz. Lösung entwickelungshemmend (SALKOWSKI[219]). — Tannin (Gerbsäure) $C_6H_2\left\langle{(CH)_3 \atop COOH}\right.$ tötet Colibacillen und Staphylokokken in $^1/_2$-proz. Lösung in 2 Stunden (WALLICZEK[224]).

Die Naphthalingruppe weist energische Desinfizientien auf: Naphthalin selbst, $C_{10}H_8$, ist nach BOUCHARD (zit. bei RIDEAL[214], S. 178) stärker wirksam als Phenol. Noch intensiver wirken α- und β-Naphthol, $C_{10}H_7$.OH (MAXI-

movitch[225], Stewart & Sternberg[226]), indem z. B. Cholerabacillen schon durch Lösungen von 1:16000 in ihrer Entwickelung gehemmt und durch $^1/_2$-promill. Lösung in 15 Minuten abgetötet werden.

Bechhold[207b] fand, in Analogie mit den entsprechenden Verbindungen der Phenolreihe, die Halogensubstitutionsprodukte (besonders des α-Naphthols als sehr wirksame Desinfizientien, deren Wirkungsgrad übrigens gegenüber verschiedenen Bakterienarten ein sehr verschieden hoher war („halbspezifische" chemische Desinfizientien). Schneider[227] konnte Naphthol + Soda ana in wässerige Lösung bringen und erhielt ein Präparat von geringerer Giftigkeit und etwa doppelt so hoher Desinfektionskraft als dem Lysol eigen ist.

Die α-Oxynaphthoësäure hat nur sehr schwache desinfizierende Wirksamkeit (Lübbert[112b]); dasselbe gilt auch von „Alumnol" (= Al-Salz einer Naphtholsulfosäure) (Heintz & Liebrecht[230]), doch ist die entwickelungshemmende Wirksamkeit dieses Präparats recht beträchtlich (schon in 0,1-promill. Lösung merklich, bei 4-promill. vollständig). Thymol, $C_{10}H_{14}$, ist ein energisches Antiseptikum; Entwickelungshemmung schon bei 1:80000 merklich (R. Koch[9]), bei 1:10000 gegenüber Staph. pyog. aur. vollständig (Lübbert[215]); betr. seiner bakteriziden Wirksamkeit bestehen widersprechende Angaben; während nach Pane[231] bei 37° schon in 0,1-proz. Lösung Abtötung von Eiterkokken erfolgt, hatte Schmidt[231a] bei seinen Versuchen mit Faulflüssigkeiten ganz negative Ergebnisse. Terpentinöl zeigt nach R. Koch[9] schon von 1:75000 an merkliche entwickelungshemmende Eigenschaften; Milzbrandsporen in reinem Terpentinöl binnen 5 Tagen abgestorben. Die ziemlich erheblich desinfizierende Wirksamkeit des Terpentinöls (Grawitz[238]) wird in Gelatine sehr stark herabgesetzt (Christmas-Dirckingk-Holmfeld[239]). — Kampfer und Menthol (Behring[1b]) wirken in 2 Promill. entwickelungshemmend; die Wirksamkeit des Kampfers läßt sich durch mäßige Erwärmung (bis 45°) erheblich steigern (Löwenstein[240]).

12. Alkaloide (Chinolinderivate usw.).

Chinolin selbst wirkt in 0,2-proz. Lösung entwickelungshemmend (Donath[232]); noch stärker wirkt Chinolinrhodanat (Edinger & Treupel[233]). Von Oxychinolinderivaten sind zu nennen: „Chinosol" (auch in Pastillenform käuflich!) entgegen den günstigen Berichten von Barszczewski[234], später von Vourloud[228] und Busck[229] ziemlich unwirksam gefunden; 1-proz. Lösungen töten Typhus und Coli binnen 30 Minuten, nicht aber Eiterkokken. — „Diaphtherin" (= Oxychinaseptol, d. h. 2 Moleküle Oxychinolin durch 1 Molekül Orthophenolsulfosäure gekuppelt) hat stark entwickelungshemmende Wirksamkeit (Emmerich & Kronacher[235], Rohrer[236]). Der entwickelungshemmende Wert folgender Substanzen für Staph. pyog. aur. ergab nach Lübbert[215]: Kairin 1:400, Thallin 1:1100, Chinin. muriatic. 1:550, Morphin. muriatic. erst bei ca. 1:50, Antipyrin erst 1:26! Antipyrin tötet nach Vianna[237] Diphtheriebacillen in 5-proz. Lösung erst in 24 Stunden.

13. Organische Farbstoffe.

Unter denselben befinden sich, wie bereits R. Koch[7] erkannt hat, eine Anzahl starkwirkender Desinfizientien; nach Behring[13b] ist der entwickelungshemmende Wert von Cyanin und Malachitgrün gegenüber Milzbrandbacillen in Blutserum ca. 1:40000, d. h. demjenigen des Sublimats mehrfach überlegen. Methylviolett oder Pyoktanin (Stilling[241], Janowski[242]) wirkt gleichfalls bei einem Gehalt von 1:10000 entwickelungshemmend auf die verschiedensten Krankheitserreger, doch konnten Garré & Troje[243] noch nach 12-stündiger Einwirkung einer 1-prom. Lösung keine Abtötung erreichen. Gelbes Pyoktanin („Auramin") äußert erst bei 1:1000 entwickelungshemmenden Einfluß (Lunkewitsch[244]). — Chrysarobin wurde von Campana[245] gegenüber Eiterungen wirkungslos befunden. Uebrigens hat nach S. Fränkel (l. c. S. 421) die antiseptische Wirksamkeit der Farbstoffe nichts zu tun mit denjenigen Atomgruppen ihres Moleküls, an welche die Farbwirkung gebunden ist; der antiseptische Wert eines Präparats hängt von dem allgemeinen chemischen Aufbau und insbesondere von der Beschaffenheit des aromatischen Kerns ab. Auch das sehr auffallende elektive Verhalten der Farbstoffe, das sich bezüglich der Desinfektionswirkung in ähnlicher Weise geltend macht wie betr. der Färbbarkeit (indem z. B. Malachitgrün auf Milzbrand- und Cholerabacillen etwa 100mal intensiver einwirken als auf Typhusbacillen!), beschränkt sich nicht allein auf

die Gruppe der Farbstoffe, sondern tritt hier nur besonders augenfällig hervor; analoge elektive Wirkungen finden sich ja auch bei ungefärbten Substanzen, sowohl in pharmakologischer Beziehung als betr. Desinfektionswirkung (vgl. z. B. bei Formalin und Lysoform sowie bei den Halogenderivaten der Phenole). Hier sei endlich noch der elektiven chemotherapeutischen Wirkung gewisser Farbstoffe gegenüber Trypanosomen gedacht (EHRLICH).

14. Aetherische Oele.

Gewisse ätherische Oele haben sehr starke antibakterielle Eigenschaften und kommen hierin fast einer 1-promill. Sublimatlösung nahe. So fand schon R. KOCH[9], daß das Senföl gegenüber Milzbrandbacillen in Bouillon schon bei einer Verdünnung von 1:330000 merkliche, bei 1:33000 vollständige Entwickelungshemmung ausübt. Hier wie beim Knoblauchsaft, der in 2-proz. Lösung Cholerabacillen binnen 2 Minuten abtötet (INGIANNI[246], CASELLA[247]), beruht die Wirkung auf dem Gehalt an Sulfallyl. Spezielle Versuchsreihen über die bakterizide Wirkung ätherischer Oele (in Substanz oder in Emulsion mit Nährsubstrat) vgl. bei CHAMBERLAND[248] und CADÉAC & MEUNIER[249]; der Desinfektionswert der verschiedenen Oele ist sehr ungleich, indem manche selbst nach 10-tägiger Einwirkung gar keinen schädigenden Effekt ausüben, während andere, wie z. B. das Ceyloner Zimmetöl vegetative Keime binnen 12 Minuten abtöten; auch im Blutserum entfaltet Zimmetöl eine sehr erhebliche entwickelungshemmende Wirksamkeit, welche diejenige der Karbolsäure um das Dreifache übertraf (BEHRING[1b]). Ueber Aethrole vgl. bei WEBER[258a]. Manche Oele wirken nur in Substanz, nicht aber in Emulsion, z. B. Rosmarin-, Lavendel- und Eucalyptusöl (RIEDLIN). Auch in Dampfform enthalten manche ätherische Oele (insbesondere Zimmet-, Origanum-, Fenchel-, Lavendel- und Nelkenöl) sehr energische bakterizide Eigenschaften (CHAMBERLAND[248], OMELTSCHENKO[250], BLAIZOT & CADALGUÈS[251]), oft schon nach einer nur wenige Minuten betragenden Einwirkungsdauer; andere Oele (Niaouli- und Cajaputöl) wirken in Dampfform nur entwickelungshemmend (FORNÉ[252]). Bemerkenswert ist, daß nach OMELTSCHENKO[250] das Absterben der Bakterien unter der Einwirkung flüchtiger Oele mit einer Abnahme der Färbbarkeit durch Anilinfarben und mit körniger Degeneration des Bakterienleibes einhergeht. — Auch der Tabakrauch wirkt auf manche Bakterien entwickelungshemmend, insbesondere auf Choleravibrionen und Bac. Friedländer (TASSINARI[253]); nach KÖRNER[254] erklärt sich hierdurch vielleicht die Seltenheit der Zahnkaries bei starken Rauchern. Die antibakterielle Wirkung beruht sicher nicht auf den im Tabakrauch enthaltenen (sehr kleinen) Nikotinmengen, da dieses Alkaloid selbst bei einem Zusatz von 0,5 Proz. zu Nährbouillon nicht entwickelungshemmend wirkt (HÉBERT[255]); vielmehr sind nach FALKENBERG[256] die wasserlöslichen Bestandteile des Tabakrauches dafür verantwortlich zu machen; nach Durchleiten durch Wasser verschwindet die antibakterielle Wirkung. Von den Dämpfen der im Tabakrauch vorkommenden Pyridinbasen wies FALKENBERG[256] direkt nach, daß sie bei genügend langer Einwirkungsdauer selbst dicke Schichten von Bakterien durchdringen und abtöten. — Tabakinfus zum Nährboden zugesetzt wirkt erst von 4 Proz. ab deutlich entwickelungshemmend. — Auch der beim Rösten des Kaffees entstehende Rauch hat antibakterielle Eigenschaften (PHILLIPS[257]); 10 Proz. Kaffeeinfus zum Nährboden zugesetzt, tötet Cholerabacillen in 3 Stunden, Eiterkokken in 6 Tagen (HEIM[258], LÜDERITZ[259]).

15. Antibakterielle Substanzen des tierischen Organismus.

Betreffs der bakterienschädigenden Wirkung von Organextrakten vergleiche Bd. 1, Seite 103. SEGALE[258b] führt diese (auch an Alkohol-, Aether- und Acetonextrakten beobachteten) Wirkungen auf langsame Oxydation mit Freiwerden aktiven Sauerstoffs zurück (ähnlich wie beim Terpentinöl). Unter den chemisch wohldefinierten Substanzen des tierischen Organismus, die bisher auf ihre antibakterielle Wirksamkeit geprüft wurden, sind zu nennen: Nukleinsäure (H. KOSSEL[260]) zeigt ein ausgesprochen elektives Verhalten gegenüber verschiedenen Bakterienarten, indem sie in 0,5-proz. Lösung Cholerabacillen schon in 3—5 Minuten, Typhusbacillen in $1^1/_2$ Stunden, Eiterkokken erst in 6 Stunden abtötet; Milzbrandsporen bleiben selbst nach 24-stündiger Einwirkung intakt. Die antibakteriellen Eigenschaften der Nukleinsäure beruhen auf ihrer

eminenten eiweißfällenden Wirksamkeit. Die bakteriziden und bakteriolytischen Eigenschaften der gallensauren Salze (Löhlein[260a]) und des Lecithins (Bassenge[260b]) beruhen auf ihrer lipoidlösenden Wirksamkeit. Ueber die „Alexine“ des normalen Blutserums und über „spezifische Antikörper“ vgl. an anderer Stelle dieses Handbuches.

16. Gasförmige Desinfizientien.

Eine gemeinsame Besprechung der zu Desinfektionszwecken vorgeschlagenen gasförmigen Körper rechtfertigt sich trotz der großen Verschiedenheit derselben vom rein chemischen Standpunkte aus, durch die Tatsache, daß einerseits eine und dieselbe chemische Substanz ganz verschiedene desinfizierende Wirksamkeit als Gas und in Lösung zeigen kann (vgl. weiter unten betr. Chlor und Ozon), — sowie andererseits, daß sämtlichen gasförmigen Desinfizientien in ihrer Wirkungsweise auf Bakterien, und speziell in der Desinfektionspraxis im großen, gewisse charakteristische Merkmale (und zwar Uebelstände!) anhaften, die lediglich auf der Anwendung des betreffenden Mittels in Gasform beruhen. — Die Desinfektion durch gasförmige Mittel war früher, als man die Ursache der Infektionskrankheiten statt in geformten Erregern vielmehr in „flüchtigen Kontagien und Miasmen“ suchte, sehr plausibel; eine eingehende, auf die exakte Kenntnis der Infektionserreger gestützte Untersuchung dieser Mittel hat jedoch erst ergeben, welch große, ja zum Teil unüberwindliche Schwierigkeiten einer rationellen Desinfektion durch gas- oder dampfförmige Substanzen entgegenstehen; in der Tat hat sich von den zahlreichen zu praktischen Versuchen herangezogenen Substanzen nur eine einzige als zur Anwendung für die allgemeine Desinfektionspraxis geeignet erwiesen: der Formaldehyd, über den am Ende dieses Kapitels eingehend verhandelt werden soll.

Für manche Gase fehlt es schon an der ersten Voraussetzung für eine etwaige Verwendung zu Desinfektionszwecken, indem denselben auch in konzentriertem reinen Zustand jede bakterizide Wirkung abgeht. Dies gilt in erster Linie von dem völlig indifferenten Wasserstoff und Stickstoff, sowie von Stickstoffoxydul und Kohlenoxyd, die nach Frankland[261] nur schwach entwickelungshemmend wirken. Betr. der schädigenden Wirkung des Sauerstoffs auf die Anaëroben (sowie unter mehreren Atmosphären Druck auch auf gewisse Aëroben!) vgl. Bd. 1, S. 91. Kohlensäure (C. Fränkel[262], Berghaus[263]) wirkt in reinem Zustand zwar auf viele Saprophyten wachstumshemmend, auf Choleravibrionen, sporenfreie Milzbrandbacillen und Staphylokokken sogar abtötend (aber unvollständig!); dagegen gedeihen manche Arten (Typhus- and Friedländer-Bacillen) in reiner CO_2 fast ebenso gut wie bei Luftzutritt und jedenfalls ermöglicht schon eine geringe Luftbeimengung selbst den empfindlichsten Arten wieder normales Wachstum. Auch CO_2 unter hohem Druck (bis 50—60 Atmosphären) hat nur sehr unsichere bakterizide Wirksamkeit (vgl. oben S. 460). — Leuchtgas (Kladakis[232]) schädigt zwar die meisten pathogenen Keime (verhindert übrigens die Fäulnis nicht!); doch erfolgt Abtötung erst binnen ca. 2 Wochen. — Stickoxyd soll nach Frankland[261] Choleravibrionen und Pyocyaneus abzutöten vermögen. — Betr. Schwefelwasserstoff stehen den positiven Angaben Franklands[261] die selbst trotz stundenlanger Einwirkung völlig negativen Ergebnisse Grauers[265] gegenüber. — Selbst ein in wässeriger Lösung so aggressiver Körper wie Flußsäure (FlH) (Entwickelungshemmung in Lösung schon bei 1:10000 vollständig!) vermochte als Gas in Grancher & Chantards[266] Versuchen Tuberkelbacillenkulturen selbst bei $4^1/_2$-stündiger Einwirkung nur abzuschwächen, nicht aber zu töten (obgleich das Kulturglas sehr stark angegriffen wurde!), wahrscheinlich wegen mangelnder Tiefenwirkung; Trudeau[267] will hingegen positive Resultate erhalten haben. — Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse beim Ozon; in wässeriger Lösung (beim Durchleiten durch Flüssigkeiten) entfaltet das Ozon erhebliche bakterizide Wirksamkeit (Oberndörfer[279], Ransome & Foulerton[280]), und hierauf be-

ruht ja auch seine Verwendbarkeit zur Trinkwassersterilisation im großen (vgl. in der Allgem. Prophylaxe S. 425); als Gas jedoch vermag Ozon nur eine ganz unzuverlässige desinfizierende Wirkung auszuüben und scheidet daher für die Zwecke der Desinfektionspraxis völlig aus (Sonntag[276], Ohlmüller[277], Christmas[278]). — Daß Ammoniakdämpfe nur eine geringe antiseptische Wirksamkeit entfalten würden, war schon nach dem geringen Desinfektionswert des Ammoniaks in Lösung (vgl. oben S. 472) zu erwarten; entgegen den günstigeren Angaben Riglers[268] sind sonst alle Untersucher über die Unverwendbarkeit der NH_3-Dämpfe für die Desinfektionspraxis einig (M. Freudenreich[270], Bordoni-Uffreduzzi[271], Moreno[269]).

Auch Sublimatdämpfe, durch Erhitzen von $HgCl_2$ gewonnen, sind für die Desinfektion ganz ungeeignet, da sich dieselben infolge von Abkühlung längst zu festem Sublimat verdichtet haben und aus der Luft verschwinden, bevor sie überhaupt mit den zu desinfizierenden Objekten in Berührung gekommen sind (Heraeus[283], Kreibohm[284]).

Alle bisher genannten Gase und Dämpfe scheiden also von vornherein von einer Verwendung für die Desinfektionspraxis aus, indem dieselben selbst unter den günstigsten Bedingungen des Laboratoriumexperiments entweder gar keine oder doch nur eine ganz ungenügende bakterizide Wirkung entfalten. Nun gibt es aber Gase, die im Laboratoriumexperiment schon in großer Verdünnung starke bakterizide Effekte entfalten: so die schweflige Säure, mit der Koch & Wolffhügel[272] in einem Glaskasten sporenfreie Bacillen bei einem Gehalt von 0,5—0,8 Volumproz. binnen 24 Stunden abzutöten vermochten; so ferner Chlor und Brom, mit denen Fischer & Proskauer[273] bei ähnlicher Versuchsanordnung mit 0,2—0,3 Volumproz. Cl binnen 24 Stunden und mit 0,3 Proz. Br sogar binnen 3 Stunden vollständigen Desinfektionseffekt sahen. In größeren Räumen (und schon in einem kleinen Keller von nur 28 cbm Inhalt und nur mit einem Fenster und einer Tür) aber wurden die Resultate sofort völlig unsicher, teils weil es wegen der 60—80 Proz. betragenden Verluste fast nie gelang, einen zur Keimabtötung ausreichenden Prozentgehalt der Luft an dem wirksamen Gas herzustellen, teils wegen der (durch die große Differenz der spezifischen Gewichte von Gas und Luft bedingten) durchaus ungleichmäßigen Verteilung des Gases im Raum; vgl. auch die (trotz Anwendung bedeutender Mengen der betr. Chemikalien) durchaus ungünstigen Resultate betr. Wohnungsdesinfektion vermittels Schwefel- und Chlorräucherungen bei A. Gärtner & Schotte[281], sowie Krupin[282]. Außerdem aber zeigte sich der Uebelstand, daß die Bakterien in trockenem Zustand von den gasförmigen Desinfizientien bei den angegebenen Konzentrationen nur sehr schwierig angegriffen werden (vgl. auch bei Biggs[274] und Dubief & Brühl[275]), sondern nur bei intensiver Anfeuchtung der Objekte bzw. Sättigung der Luft mit Wasserdampf; unter solchen Verhältnissen bewirken die genannten Gase aber irreparable Beschädigungen der zu desinfizierenden Gegenstände.

Eine für die Praxis brauchbare Gestalt nahm die Desinfektion mittels schwefliger Säure erst an, nachdem es gelang, durch den Clayton-Apparat große Mengen des Gases in trockenem abgekühlten Zustand zu erzeugen und — ohne wesentliche Schädigung für die meisten in Betracht kommenden Objekte — einen hohen Prozentgehalt und eine gleichmäßige Verteilung des Gases in dem zu desinfizierenden Raume zu erreichen. Das Verfahren, welches einer englischen Gesellschaft („The Clayton Fire Extinguishing and Dis-

infecting System") patentiert ist, besteht in folgendem: In besonderen Apparaten wird Schwefel bei sehr reichlichem (durch einen kräftigen Ventilator vermittelten) Luftzutritt verbrannt; das so entstehende „Clayton-Gas" besteht nicht nur aus schwefliger Säure (SO_2), sondern enthält (in einem viel höheren Prozentsatz als dies bei der gewöhnlichen Verbrennung des Schwefels der Fall ist) Schwefelsäureanhydrid (SO_3) und vielleicht auch noch kleine Mengen höherer, nicht genau bekannter Oxydationsprodukte. Das Claytongas wird sogleich (mittels Wasserzirkulation) energisch gekühlt und in trockenem kühlen Zustand durch den bereits erwähnten Ventilator mit großer Gewalt in den zu desinfizierenden Raum eingeblasen, während gleichzeitig die Luft aus dem Raume energisch angesogen und hiermit eine überaus gründliche Durchmischung und starke Strömungsgeschwindigkeit des Gases im Versuchsraum erzielt wird. Hierauf beruht die energische Penetrationsfähigkeit des Claytongases und die daraus resultierende sehr erhebliche Tiefenwirkung; Verf. konnte in seinen (nicht veröffentlichten) Versuchen binnen wenigen Stunden Eindringen des Claytongases durch mehr als 50 cm tiefe, festgestopfte Watteschichten in engen Röhren (1—1½ cm Durchmesser) konstatieren und fand in einem Versuchszimmer von etwa 100 cbm Inhalt — nach 3-stündiger Injektion des Gases mit konstanter Erhaltung eines Prozentsatzes von 8 Proz., sowie nachfolgendem mehrstündigem Verweilen — sporenlose Bakterien (auch Staphylococcus pyogenes aur., sowie Wanzen, Flöhe und Läuse im Inneren von dicken Matratzen und Kleiderbündeln, welch letztere in einem Schrank mit angelehnter Tür befindlich, ausnahmslos abgetötet; kurz, Resultate, wie sie mit keinem anderen Verfahren mit Anwendung gasförmiger Desinfizientien erreichbar sind. Auch in größeren Räumen (bis zu 1000 cbm Inhalt) wurden noch brauchbare Resultate — obgleich nicht ausnahmslos — erzielt, doch nur mit Anwendung sehr langer Desinfektionsdauer (über 24-stündige Gaseinleitung). Ueberhaupt konnte Verf. günstige Resultate auch in kleineren Räumen nur bei Anwendung der größeren Modelle der Clayton-Apparate (mit Motorantrieb des Ventilators) erhalten, während die kleineren Apparate mit Handbetrieb selbst für kleine Räume sich als ganz ungenügend erwiesen. — Vgl. über günstige Resultate mit dem Claytonschen Verfahren, insbesondere bei der Desinfektion und Entrattung von Schiffen, die Angaben von Proust & Faivre[312], Tanner Hewlett, Willson & Simpson, Calmette, Clemow, Savage & Walford, Robertson u. a. (sämtlich zitiert nach Simpson[313], S. 359ff.), ferner Haldane & Wade[314], Trembur[314a] und Prall[315]. Für sichere Abtötung sporenfreier Bakterien ist die Anwendung einer etwa 8-proz. Mischung durch mehrere Stunden erforderlich; Sporen werden nicht abgetötet. Schwierigkeiten können sich unter Umständen der Erreichung der erforderlichen Konzentration infolge starker Absorption des Gases durch Wolle, Baumwolle (z. B. in Lumpenmagazinen), sowie vor allem durch feuchte Objekte entgegenstellen. Die meisten Objekte werden durch das Claytongas nicht beschädigt; Kleiderstoffe müssen (durch einfaches Bedecken mit Papier) vor der bleichenden und ätzenden Wirkung der ausfallenden SO_3-Teilchen geschützt werden; Metallteile sind gründlich einzufetten. Dagegen werden Früchte, Mehl und Fleisch stark geschädigt und ist das Verfahren gegenüber solchen Schiffsladungen nicht anwendbar (Haldane & Wade[314],

Werner[316]). Auch für die Wohnungsdesinfektion wird das Verfahren — mit Ausnahme derjenigen Fälle, wo gleichzeitig die Vertilgung des Ungeziefers in Betracht kommt — meist mit Vorteil durch die einfachere und billigere Formalindesinfektion zu ersetzen sein, für die Desinfektion von Eisenbahnwagen durch das Rubnersche kombinierte Verfahren mit Wasserdampf und Formaldehyd unter erniedrigtem Druck vgl. später S. 515. —

Die Desinfektion mit Formaldehyd ist dagegen, sowohl wegen ihrer Wirksamkeit gegen die Krankheitserreger, als auch wegen des Fehlens jeder Schädigung der zu desinfizierenden Objekte, als endlich wegen ihrer Einfachheit und Billigkeit, einer allgemeinen Anwendung, insbesondere für die Wohnungsdesinfektion fähig. In bezug auf Tiefenwirkung steht allerdings die Formaldehyddesinfektion gegenüber dem Clayton-Verfahren zurück, doch ist eine gewisse, für die Desinfektionspraxis ausreichende Tiefenwirkung (nach Tomarkin[317] mit Flügges Verfahren bis zu 50 cm und durch 3 Wolldecken hindurch) vorhanden, die sich nach Lassablière[318] durch Erwärmen auf 50—60° ganz erheblich steigern läßt; hiermit nähert man sich schon dem Rubnerschen Verfahren (vgl. S. 515). Für die Desinfektionspraxis (und speziell für die Wohnungsdesinfektion, vgl. weiter unten S. 518 ff.) ist übrigens aber schon das Gelingen einer einwandfreien Oberflächendesinfektion sehr wertvoll, ja für viele Fälle sogar völlig ausreichend; in anderen Fällen, wo angenommen werden muß, daß infektiöse Stoffe in die Tiefe gewisser zu desinfizierender Objekte gedrungen sind, können dann diese letzteren gesondert durch andere Mittel desinfiziert werden; insbesondere tritt in der Desinfektionspraxis in gewissen Fällen die Dampfdesinfektion als Ergänzung der Formaldehyddesinfektion auf.

Es ist im Rahmen dieses Handbuchs unmöglich, auch nur einigermaßen vollständig auf die (bereits mehrere Hunderte von Arbeiten umfassende!) Literatur über Formaldehyddesinfektion einzugehen; vgl. die zusammenfassenden Uebersichten (mit Literaturverzeichnissen!) von O. Hess[285] (bis 1898), von Reischauer[286] (bis 1901), von Kausch[319], sowie zahlreiche Einzelreferate in den Baumgartenschen Jahresberichten und im Centralblatt für Bakteriologie. Ueber die bei der Prüfung der Formaldehyddesinfektion zu beobachtende Technik vgl. u. a. bei Hüne[320]. Im folgenden soll nur in großen Zügen die Entwickelung der Formaldehyddesinfektion angegeben und nur da auf Einzelheiten eingegangen werden, wo es sich um Dinge von anerkannter Bedeutung für das theoretische Verständnis und die praktische Verwendung dieser Desinfektionsmethode handelt.

Was zunächst die **Methoden der Erzeugung des gasförmigen Formaldehyds für die Wohnungsdesinfektion** anbelangt, so begnügte man sich in den ersten Versuchen (vgl. z. B. bei Lehmann[287]), das Gas aus seiner unter dem Namen „Formalin“ käuflichen ca. 40-proz. Lösung an der Luft spontan verdunsten zu lassen; jedoch mußte man, um zu einigermaßen brauchbaren Resultaten zu gelangen, sehr große Mengen Formalin und während sehr langer Zeit anwenden; das Verfahren war daher teuer, unsicher und erlaubte keine quantitative Dosierung.

Dasselbe gilt auch von den sog. „Formalinlampen“, in denen das Formaldehyd dadurch erzeugt wurde, daß Dämpfe von Methylalkohol über glühendes Platin geleitet wurden; der einzige der auf diesem Prinzip konstruierten Apparate, der bei Versuchen in größerem Maßstabe bakteriologisch zuverlässige Resultate ergab, war Trillats[288] „Appareil formogène à projection“; doch blieb das Verfahren stets unökonomisch, da nach Strüver[257]

etwa nur 7—8 Proz. des Methylalkohols zu Formaldehyd oxydiert werden, während der Rest nutzlos vollständig verbrennt. Auch erfolgte die Erzeugung des Formaldehyds auf diesem Wege viel zu langsam, so daß es bei den unvermeidlichen Verlusten durch Undichtigkeiten des zu desinfizierenden Raumes, sowie durch Niederschlagsbildung (vgl. weiter unten) sehr schwierig zu einer genügenden Konzentration des Gases im Raume kam.

Um rasch große Mengen von Formaldehydgas zu erzeugen, boten sich zwei Wege: entweder durch rasche Verdampfung aus wässerigen Lösungen („Formalin"), wobei jedoch durch geeignete (sogleich zu besprechende) Mittel das Eintreten von Polymerisierung des Formaldehyds zu dem am Boden des Verdampfungsgefäßes als feste unlösliche Masse sich abscheidenden und somit für die Zwecke der Desinfektion verloren gehenden Trioxymethylen (Paraformaldehyd, durch Zusammentritt von drei Molekülen wie Formaldehyd entstehend) verhindert werden muß; oder zweitens durch trockene Erhitzung (auf etwa 150°) eben dieses Polymerisierungsproduktes (das von Schering in Pastillenform in den Handel gebracht wird), wobei das feste Paraform sich wieder vollständig in gasförmiges Formaldehyd zurückverwandeln läßt.

Auf letzterem Prinzip basiert der von Schering unter dem Namen „Aeskulap" konstruierte Apparat, in welchem die in einem Drahtkorb untergebrachten „Formalinpastillen" (à 1 g) durch eine Spiritusflamme vergast werden (Aronson [290]). Nachprüfungen der Methode ergeben zunächst wechselnde und unsichere Resultate, bis durch Untersuchungen von anderer Seite (vgl. weiter unten) die Notwendigkeit der Sättigung der Luft des Versuchsraumes mit Wasserdampf für das Zustandekommen der Desinfektionswirkung klargestellt war und dieser Forderung in einer Neukonstruktion („kombinierter Aeskulap") (Aronson [290]) dadurch Rechnung getragen wurde, daß gleichzeitig mit der Vergasung der Formalinpastillen noch eine reichliche Verdampfung von Wasser stattfand. Die Resultate mit diesem neuen Apparate waren durchweg sehr zufriedenstellend (M. Neisser [291], Abba & Rondelli [292], Kaup [293]).

Allen Methoden, die vom festen Paraform ausgehen — (vgl. auch noch weiter unten bei der „apparatlosen Formalindesinfektion") — haftet der Uebelstand an, daß das Präparat ziemlich teuer ist; sie können daher mit den später zu besprechenden Methoden, bei denen flüssiges Formalin benutzt wird, nur dann konkurrieren, wenn der Kostenpunkt gegenüber den sonstigen Vorteilen eines festen Präparates (z. B. leichte Transportierbarkeit) in den Hintergrund tritt; aus letzterem Grunde hat z. B. Pfuhl [297] für Kriegszwecke die Verwendung von Paraformpastillen (unmittelbar vor Gebrauch in heißem Wasser zu lösen!) zur Speisung des Flüggeschen Apparates (vgl. weiter unten!) empfohlen. Zu gleichem Zwecke ist — insbesondere für Improvisationen — das „Festoform" (ein Formalinseifenpräparat) empfohlen (Xylander [332], Walter [333], Wolffisner [334]); doch hatte Yakimoff [335] nicht so günstige Resultate und tadelt auch die unvollkommene Löslichkeit des Präparates.

Was die Methoden der Erzeugung des Formaldehydgases durch rasches Verdampfen von flüssigem Formalin betrifft, so ist hierbei, wie gesagt, die Polymerisierung des letzteren im Verdampfungsgefäß selbst zu verhindern. Dies gelingt durch Zusatz gewisser chemischer Substanzen. So wird in Trillats [288] „Autoclave formogène" eine Mischung von Formalin mit 20 Proz. Chlorcalcium (das sog. „Formochlorit") unter Druck von 3—4 Atmosphären verdampft und damit in der Tat eine vortreffliche Ausnutzung des Materials erreicht; sehr zahlreiche Nachprüfungen (vgl. bei Reischauer [286], S. 580 f.) ergaben die praktische Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit des Verfahrens selbst für große Räume. Doch ist der Apparat sehr teuer und nicht ganz leicht zu bedienen. — Weniger günstig und jedenfalls nicht eindeutig lauten die Versuchsresultate mit dem von Oppermann & Rosen-

BERG[298] empfohlenen „Holzin“ (d. h. einer Lösung von 35 Proz. Formaldehyd in Methylalkohol mit einem Zusatz von 5 Proz. Menthol); zudem ist das Präparat viel zu teuer.

WALTER & SCHLOSSMANN[299] setzten dem Formalin 10 Proz. Glyzerin zu und bewirkten feinste Verteilung dieser als „Glykoformal“ bezeichneten Mischung in dem zu desinfizierenden Raume vermittelst des LINGNERschen sog. Vernebelungsapparates, in welchem das Glykoformal durch eingeleiteten Wasserdampf teils verdampft, teils versprüht wird. Dieser Prozeß geht sehr rasch vor sich und ist etwa binnen 20 Minuten beendet; auch wird eine etwa 3mal so große Menge von Formaldehyd als bei anderen Verfahren entwickelt, nämlich 7,5 g per Kubikmeter.

Diese hohe Konzentration macht es möglich, auf eine so peinlich genaue Abdichtung des zu desinfizierenden Raumes, wie sie bei den anderen Verfahren unerläßlich ist, zu verzichten, da eben selbst trotz eintretender großer Verluste stets noch eine hinreichende Menge des Desinficiens vorhanden ist. So erklärt sich auch, daß die bakteriologischen Resultate nach dem nahezu einstimmigen Urteil aller Untersucher (vgl. bei REISCHAUER, S. 592 ff.) vorzügliche sind, ja daß die Abtötung der Keime oft auch an schwierig zugänglichen Stellen, unter einer Bedeckung in „toten Ecken“ usw. vor sich geht, wo andere Methoden vollständig versagen. Selbstverständlich ist diese energischere Wirkung in erster Linie auf die Anwendung größerer Formaldehydmengen zurückzuführen, wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß dank der Anwesenheit des so überaus imbibitionsfähigen Glyzerins auch die Niederschlagsbildung an den zu desinfizierenden Flächen (vgl. weiter unten!) erleichtert werden mag. Da nun aber auch beim Glykoformalverfahren eine für die Desinfektionspraxis ausreichende Tiefenwirkung doch nicht auch nur annähernd erreicht wird — und da andererseits eine zuverlässige Oberflächendesinfektion auch schon mit viel geringeren Formaldehydmengen zu bewirken ist, so wird man in den beim WALTER-SCHLOSSMANNschen Verfahren angewandten hohen Konzentrationen eine unnötige Verteuerung erblicken müssen, ohne daß damit etwas Wesentliches gewonnen worden sei; im Gegenteil ist die nachträgliche Beseitigung des überaus intensiven tagelang haftenden Formaldehydgeruches um so schwieriger. Ein schlimmer Uebelstand des Verfahrens, der dasselbe als für die Praxis durchaus ungeeignet erscheinen läßt, ist es endlich, daß das Glyzerin alle Gegenstände des Zimmers in Form eines lange Zeit haftenden klebrigen Ueberzuges bedeckt, ja feinere Polituren angreift.

Am besten hat sich in der Praxis die von FLÜGGE[300] und seinen Schülern (M. NEISSER[291], v. BRUNN[301], POLECK[302], REICHENBACH[321]) ausgearbeitete sog. „Breslauer Methode“ bewährt, bei welcher das Formaldehydgas durch Verdampfen verdünnter wässeriger Formalinlösungen erzeugt wird, ohne daß Polymerisierung eintritt. Formalinlösungen mit Boraxzusatz („Formobor“) bieten in dieser Beziehung vor den einfachen wässerigen Lösungen keinen Vorteil (KUTSCHER[326]). v. BRUNN[301] stellte fest, daß noch in 20-proz. Lösungen mit der Zeit Paraform ausgeschieden wird, indem dieselben beim Verdampfen weniger Formaldehyd abgeben als Wasser und so immer konzentrierter werden; das umgekehrte Verhältnis findet bei sehr verdünnten Lösungen statt, und in der Mitte steht etwa eine Lösung von 7—8 Proz. Formaldehydgehalt, in welcher das Verhältnis zwischen Formaldehyd und Wasser während der ganzen Dauer der Verdampfung annähernd konstant bleibt; eine solche, durch Verdünnen von 1 Teil käuflichem Formalin mit 4 Teilen Wasser erhaltene Lösung dient zur Speisung des Breslauer Apparates. Derselbe besteht aus einem einfachen flachen Kupferkessel mit ziemlich enger Abströmungsöffnung im Deckel, der durch einen (von einem eisernen Schutzmantel umgebenen) Spiritusbrenner erhitzt wird; die Aufstellung des Apparates erfolgt entweder im Zimmer selbst oder (bei sehr engen Stuben) außerhalb, wobei dann der entwickelte Dampf vermittels Schlauch durch das Schlüsselloch in das Zimmer eingeleitet wird. Der gleichzeitig mit dem Formaldehyd in reichlicher Menge erzeugte

Wasserdampf bewirkt die für das Zustandekommen des Desinfektionseffektes erforderliche Uebersättigung des Raumes mit Feuchtigkeit und energische Niederschlagsbildung des Formaldehyds auf allen zu desinfizierenden Flächen. Eine zuverlässige Oberflächendesinfektion — und übrigens auch eine gewisse Tiefenwirkung (Tomarkin[317]) — läßt sich, nach den zahlreichen über diesen Punkt vorliegenden Versuchen, beim Breslauer Apparat mit der Dosis von $2^1/_2$ g Formaldehyd pro Kubikmeter binnen 7 Stunden, mit der doppelten Dosis binnen $3^1/_2$ Stunden erreichen. Alle bekannten Krankheitserreger, auch in den meisten Fällen Milzbrandsporen (Jörgensen[322]), sowie Tuberkelbacillen, falls nicht gerade in dickerem Schleim ausgetrocknet (vgl. die Polemik zwischen Flügge[322a] und Spengler[322b], sowie bei Bonhoff[323], Werner[324], Tomarkin[317], Ciaccia[325]), werden auf diese Weise sicher abgetötet, vorausgesetzt, daß dieselben dem Desinficiens wirklich zugänglich sind; dagegen werden natürlich dicke Lagen von Sputum, Faeces, Diphtheriemembranen usw., sowie versteckt liegende Keime nicht abgetötet. Was die letzteren anlangt, so sind sie durch geeignete Vorbereitung des Desinfektionsgutes (vgl. weiter unten) der Formaldehydwirkung zugänglich zu machen; im übrigen läßt sich die Formaldehyddesinfektion leicht durch Desinfektion gewisser Objekte mittels desinfizierender Lösungen bzw. Dampf ergänzen (vergleiche später im Kapitel „Wohnungsdesinfektion"). Durch sorgfältige Abdichtung des Zimmers vor der Desinfektion (durch Verkleben der Fugen mit Kitt, sowie durch Abdichten von Türen und Fenstern mittels sublimatgetränkter Wattestreifen) wird Formaldehydverlusten während der Dauer der Desinfektion vorgebeugt. — Vor allem ist auch in der „Breslauer Methode" zum ersten Male ein einfaches und rationelles Verfahren zur prompten Beseitigung des Formaldehyds nach beendigter Desinfektion angewandt, indem (unmittelbar nach beendigter Desinfektion und ohne vorher zu lüften!) von außen durch das Schlüsselloch eine der verdampften Formalinmenge entsprechende Menge von Ammoniakdampf eingeleitet wird, wobei Formaldehyd und Ammoniak sich zu dem (völlig geruchlosen und unschädlichen) Hexamethylentetramin verbinden und dadurch das Zimmer sogleich wieder bewohnbar wird. Die nach dem Kubikinhalt des Raumes erforderlichen Mengen von Formalin, Wasser, Spiritus und Ammoniak werden einer einfachen Tabelle entnommen, welche hier nach Flügges Grundriß der Hygiene, 5. Aufl., S. 570 (1902) für die beiden gebräuchlichen Konzentrationen und Einwirkungszeiten reproduziert ist.

Die mit der Breslauer Methode erhaltenen Resultate (und zwar sowohl bei Laboratoriumsversuchen als in der Desinfektionspraxis) sind stets vollständig zufriedenstellend ausgefallen; nur Nowack[303] berichtet über Mißerfolge, die sich jedoch nach M. Neissers[291] eingehender Kritik durch unzweckmäßige Technik und Wahl eines ganz ungeeigneten Testmaterials (Gartenerde, deren Sporen nicht einmal durch die gewöhnliche Dampfdesinfektion abgetötet werden!) erklären.

Der Breslauer Apparat ist bei seiner einfachen Konstruktion nur selten reparaturbedürftig und kann von jedem intelligenten Klempner für den Preis von 40—50 Mark hergestellt werden; im Notfall läßt sich derselbe mittelst eines Papinschen Topfes oder sogar durch eine einfache Blechbüchse auf einem gewöhnlichen Petroleumkocher improvisieren (Jäger & Magnus[304]). Gelegentliche Improvisationen sind ferner in der Weise ausführbar, daß das Formalinwassergemisch über glühend gemachte eiserne Bolzen (Krell) oder Kugel-

Tabelle I.
Der „Breslauer Apparat“ ist zu beschicken mit*):

bei 2,5 g Formaldehyd auf 1 cbm Raum				bei 5 g Formaldehyd auf 1 cbm Raum			
Raum-größe in cbm	Formalin 40 Proz.	Wasser	Spiritus 86 Proz.	Raum-größe in cbm	Formalin 40 Proz.	Wasser	Spiritus 86 Proz.
10	200	800	100	10	400	600	100
20	250	1000	250	20	500	750	250
30	300	1200	300	30	600	900	300
40	400	1600	400	40	800	1200	400
50	450	1800	500	50	900	1350	500
60	500	2000	600	60	1000	1500	600
70	550	2200	650	70	1100	1650	650
80	650	2600	750	80	1300	1950	750
90	700	2800	850	90	1400	2100	900
100	750	3000	950	100	1500	2250	950
110	800	3200	1050	110	1600	2400	1050
120	900	3600	1150	120	1800	2700	1150
130	950	3800	1200	130	1900	2850	1200
140	1000	4000	1300	140	2000	3000	1300
150	1050	4200	1400	150	2100	3150	1400

Tabelle II.
Der „Ammoniakentwickler“ ist zu beschicken mit:

bei 2,5 g Formaldehyd pro cbm			bei 5 g Formaldehyd pro cbm		
Raum-größe in cbm	Ammoniak 25 Proz.	Spiritus 86 Proz.	Raum-größe in cbm	Ammoniak 25 Proz.	Spiritus 86 Proz.
10	100	10	10	150	15
20	200	20	20	300	30
30	250	25	30	400	40
40	350	35	40	550	50
50	400	45	50	600	60
60	500	50	60	750	75
70	600	55	70	900	90
80	650	65	80	1000	100
90	750	75	90	1150	120
100	800	80	100	1200	130
110	900	90	110	1350	140
120	1000	100	120	1500	150
130	1050	105	130	1600	160
140	1150	110	140	1750	170
150	1200	120	150	1800	180

ketten (Springfeld) oder Chamottesteine (Steinitz[327]) gegossen und so rasch verdampft wird, — wobei jedoch darauf zu achten ist, daß die genannten glühenden Körper ganz von dem zu verdampfenden Gemisch bedeckt werden, weil sonst Selbstentzündung eintreten kann; Vogel[305], Dieudonné[295b], Steinitz[327] und Beitzke[306] hatten mit solchergestalt improvisierten Desinfektionsversuchen zuverlässige Resultate. Auch die Ammoniakentwickelung läßt sich in Ermangelung eines Apparats in folgender Weise improvisieren (Hilgermann[328]): Für je 1000 ccm Formalin werden je 750 g Salmiak + 750 g gebranntem Kalk + 750 ccm heißem (nicht siedendem) Wasser in einem hohen Eimer gemischt und

*) Bei Zimmern von mehr als 150 cbm Inhalt sind unbedingt zwei Apparate zu verwenden. Auch bei Räumen zwischen 100 und 150 cbm empfiehlt es sich zwei Apparate zu benutzen und jeden mit der halben erforderlichen Menge Formalin, Wasser und Spiritus zu beschicken.

nach Umrühren durch die geöffnete Tür in das Innere des zu desinfizierenden Zimmers geschoben. — Der Flüggesche Apparat läßt sich mittelst Einleitung des Formaldehyddampfgemisches durch einen Schlauch auch außerhalb des zu desinfizierenden Zimmers aufstellen, wobei der Dampf durch das Schlüsselloch eingeleitet wird; in ähnlicher Weise läßt sich das Verfahren auch zur Schrankdesinfektion, z. B. zwecks Desinfektion der Kleider des Arztes verwenden (Mende[329]).

Endlich ist noch derjenigen Apparate zu gedenken, bei denen die Verteilung des Formaldehyds in dem zu desinfizierenden Raume nicht durch Verdampfen, sondern durch Versprühen in Form feinster Tröpfchen mittels eines Dampfstrahls (ganz ähnlich wie bei den gebräuchlichen Dampfinhalationsapparaten) erzielt wird, und die sich in der Praxis gleichfalls trefflich bewährt haben, wie insbesondere die von Czaplewski[307] und Prausnitz[308] angegebenen Konstruktionen. Das Prinzip dieser Apparate muß als durchaus rationell bezeichnet werden, nachdem erkannt ist (vgl. weiter unten), daß es sich bei der Formaldehyddesinfektion eigentlich gar nicht um eine Gasdesinfektion, sondern um Wirkung des mit dem Wasser niedergeschlagenen Formalins handelt; auch ist durch P. Th. Müller[309] nachgewiesen, daß die verteilende Kraft der Sprayapparate ziemlich die gleiche ist, wie die bei der Verdampfung wirksame.

In den letzten Jahren sind verschiedene Methoden ausgearbeitet worden, um die Formalindesinfektion ohne Apparat auszuführen und so ihre Anwendung billiger und einfacher, insbesondere für ländliche Distrikte, zu gestalten. Unter den hierher gehörigen Methoden seien die folgenden in Kürze näher besprochen:

Auf der Vergasung des festen Paraformaldehyds beruht das Krell-Elbsche Verfahren des sog. „Carboformal-Glühblocks“; die Paraformmasse (50 g) ist von einer Hülse von Preßkohle umschlossen, die, einmal angezündet, langsam fortglimmt und so den Paraldehydkern allmählich zur Vergasung bringt; die nötige Feuchtigkeit soll durch Besprengen des Fußbodens mit Wasser und durch Aufhängen nasser Tücher erzeugt werden. Leider hat sich dieses (wegen seiner Einfachheit auf den ersten Blick sehr bestechende) Verfahren nicht bewährt; gegenüber den ersten sehr günstigen Resultaten Enochs[294] (die sich durch Vorhandensein starker Luftfeuchtigkeit bei seinen Versuchen erklären!) — ergaben die seitens Dieudonnés[295] und Reischauers[286] angestellten Nachprüfungen, daß mit der von der Fabrik angegebenen Arbeitsweise keine zuverlässigen Resultate mangels genügender Luftfeuchtigkeit zu erreichen sind, daß vielmehr nebenbei reichliche Wasserverdampfung zu erfolgen hat (womit natürlich die Einfachheit der Methode, die gerade ihren Hauptvorzug ausmachte, verloren geht!); ja Lange[296] und Liedke[330] hatten selbst bei reichlicher Wasserverdampfung unzulängliche Resultate. —

Ein ähnliches Produkt „Formardol“ wurde von Boehncke[331] auch nur bei einer gegenüber der Angabe der Fabrik auf das Doppelte erhöhten Dosis und gleichzeitiger starker Wasserverdampfung als brauchbar befunden.

Das „Autanverfahren“ beruht auf der von Eichengrün[336] entdeckten Reaktion zwischen einem Gemenge von Paraform und Bariumsuperoxyd einerseits und Wasser andererseits; das genannte in trockenem Zustand durchaus reaktionslose Gemenge entwickelt bei Wasserzusatz große Mengen von Formaldehyd- und Wasserdampf. Die Firma F. Bayer (Elberfeld) bringt das genannte Gemenge in Blechbüchsen verpackt unter dem Namen „Autan“ in den Handel, wobei die Büchse gleichzeitig als Maßgefäß der zuzusetzenden Wassermenge verwendet wird, und je nach der Größe des zu desinfizierenden Raumes verschiedene Füllungen Autan verbraucht werden. Die Methode ist überaus einfach und sauber und erfordert zu ihrer Anwendung keinerlei Vorbereitungen und Hilfsapparate außer irgendeinem gewöhnlichen großen Gefäß zum Anrühren der Mischung. Gegenüber den ersten günstigen Berichten von Wesenberg[337], Selter[341], Sternberg[338], Nieter[339a], Tomarkin & Heller[340] stellte sich bald heraus, daß das Präparat in den von der Fabrik angegebenen Mengen eine ungenügende Menge sowohl von Formaldehyd als von Wasserdampf entwickelt,

und daß auch die Verteilung der Dämpfe in dem zu desinfizierenden Raume ungleichmäßig ist; vgl. insbesondere die kritische Uebersicht der Frage (nebst Literatur) bei Christian[343], sowie die Angaben von Hammerl[342], Kirstein[344], Ballner & Reibmayer[345], Nieter & Blasius[346], Marmann[346a] Xylander[347], Gossner[348], Fischer[349], Lösener[350], Ingelfinger[351]. Auch hatten schon die ersten Untersucher erkannt, daß eine sorgfältige Abdichtung des Raumes ebenso wie bei der mittelst Apparaten ausgeführten Formalindesinfektion, unentbehrlich ist. — Mit dem unterdessen von der Fabrik in bedeutend verstärkter Dosis herausgegebenen „Neu-Autan" („Packung B") sind die Resultate ganz erheblich besser und werden von manchen Autoren geradezu den mit dem Flüggeschen Apparat erhaltenen an die Seite gestellt (Frank[352], Proskauer & Schneider[353], Selter[341a], Langermann[354], Nieter[339b], Endres[355], Krombholz[356], L. Bitter[357]); doch ist die Methode nicht immer ganz zuverlässig (Marmann[346a], Fromme[358]) und wird man wegen der unvermeidlichen Verluste an Formaldehyd, sowie insbesondere bei höheren Anforderungen und unter schwierigen Verhältnissen, um sicher zu gehen, noch wesentlich höhere Dosen als in der Gebrauchsanweisung angegeben verwenden (Auerbach & Plüddemann[359], H. Löffler[360], Blasius & Bierotti[361]). Ein zusammenfassendes Urteil über Autan läßt sich in dem Sinne abgeben, daß hier — bei Anwendung genügend hoher Dosen und sorgfältiger Abdichtung — eine sehr brauchbare und zuverlässige Methode vorliegt, die jedoch für die allgemeine Anwendung mit dem Flüggeschen Apparat schon deshalb nicht konkurrieren kann, weil sie viel zu teuer ist (Christian[343], Hoffmann & Strunck[362])*).

Aehnliches gilt von den dem Autan ähnlichen Präparaten: „Aldogène" (Carteret) = Gemisch von 1 Paraform + 2 Chlorkalk + 3 Wasser; das Präparat ist sehr teuer, gibt aber bei Anwendung genügender Dosis gute Resultate (Boehncke[365]); ferner von den Formalinseifenpräparaten „Autoform" und „Festoform" (vgl. bei Kalähne & Strunck[366b], Lösener[350], Boehncke[365a], Croner & Paucke[367]). —

Als die einfachste, wirksamste und billigste der für die apparatlose Formaldehyddesinfektion angegebenen Methoden ist das Formalin-Permanganat-Verfahren anzusehen, welches auf der durch Aufeinanderwirken von Formalin und kristallisiertem Kaliumpermanganat ($KMnO_4$) bei Anwesenheit von Wasser einsetzenden stürmischen Entwickelung von Formaldehyd und Wasserdampf beruht. Das Verhalten, ursprünglich von Evans & Russel in Amerika angegeben, litt in seiner ursprünglichen Gestalt noch an der ungenügenden Wasserdampfsättigung der Luft, sowie an eintretender Polymerisation des Formaldehyds; in seiner neuen von Doerr & Raubitschek[368] modifizierten Form sind durch Vermehrung der Permanganat- und Wassermengen diese Uebelstände beseitigt; nach Doerr & Raubitschek[368] sind für 100 Kubikmeter zu desinfizierenden Raumes 2 Liter Formalin + 2 Kilo $KMnO_4$ + 2 Liter Wasser erforderlich; ähnliche Rezepte bei Kirstein[369], Lösener[350] und Hilgermann[370] (bei letzterem Autor verstärkte Dosen für Desinfektion öffentlicher Fuhrwerke). Das Gemisch ist in großen Gefäßen anzurühren, von mindestens der doppelten Kapazität als der angewandten Flüssigkeitsmenge entspricht, damit kein Ueberschäumen stattfindet; zuweilen kommt sogar Selbstentzündung vor! Um eine allzu heftige Reaktion zu vermeiden, rühre man das Permanganat erst mit Wasser an und setze dann das Formalin zu; auch soll die Heftigkeit der Reaktion durch Zusatz von etwas Ameisensäure oder Oxalsäure gemildert werden (Boehncke). — Ueber die Wirksamkeit des Verfahrens sind alle Untersucher einig (Nieter & Blasius[346], Marmann[346a], Croner & Paucke[367], Lösener[350], Boehncke[365], Hilgermann[371], Kirstein[369], Walbum[372], Steffenhagen & Wedemann[373], desgleichen geben fast alle Untersucher dem Permanganatverfahren den Vorzug vor dem Autan, teils wegen der desinfizierenden Wirksamkeit, teils wegen der Billigkeit; doch ist das Verfahren immer noch etwa doppelt so teuer wie die Desinfektion mit dem Flüggeschen Apparat. Für den Transport läßt sich das Permanganat-Verfahren noch handlicher (allerdings auch teuerer) gestalten, wenn man das flüssige Formalin durch festes Paraform ersetzt (Kalähne & Strunck[374], Hannes[375], Lockemann[376], Jakobitz[377], Kirstein[369]); das Mischungsverhältnis wird dann etwas anders, nach Kalähne & Strunck z. B. 1 festes Paraform + $2^1/_2$ $KMnO_4$ + 3 Wasser; pro Kubikmeter des zu desinfizierenden Raumes sind 10 g Paraform zu rechnen. — Das ähnlich zusammen-

---

*) Galli-Valerio[363] und Kirchgaesser & Hilgermann[364] haben das Autanverfahren mit Erfolg zur Schrankdesinfektion verwendet.

gesetzte Handelspräparat „Formangan“ (E. Schreiber[378], Boehncke[365a]) hat sich weniger gut bewährt. —

Was das **Verhalten des** (auf die eine oder die andere Weise erzeugten) **Formaldehyds in dem zu desinfizierenden Raume,** seine Beziehung zu den zu desinfizierenden Gegenständen und die Abhängigkeit des Effekts von den äußeren Versuchsbedingungen anlangt, so kommen folgende Punkte in Betracht:

1. Dank dem Umstand, daß die Molekulargewichte von Luft und Formaldehyd annähernd gleich sind (28,94 : 30), findet die Mischung beider Gase leicht und gleichmäßig statt. Bei denjenigen Verfahren, die den gasförmigen Formaldehyd durch Erhitzung erzeugen, findet allerdings insofern eine etwas ungleichmäßige Verteilung statt, als das erwärmte Gas sich zuerst vorwiegend in der Höhe ansammelt; doch wirkt dieser Umstand (wegen der sogleich eintretenden energischen Niederschlagsbildung) in den gewöhnlichen Fällen der Desinfektionspraxis nicht störend; höchstens könnte eine solche Störung für sehr hohe Räume in Betracht kommen und ließe sich dann durch künstliche Ventilation beheben (Gehrke[310], Oehmichen[311]); doch darf dieselbe nicht einseitig erfolgen, sondern es müßte eine allseitig gleichmäßig verteilte Luftbewegung erzeugt werden (durch Ventilator auf langsam rotierendem Gestell) (Mayer & Wolpert[379]).

2. Von der mangelnden Tiefenwirkung des Formaldehyds — (ein Uebelstand, den derselbe mit allen anderen gasförmigen Desinfizientien gemeinsam hat) — ist schon oben die Rede gewesen. Diesem Uebelstand läßt sich in erster Linie durch zweckmäßige Vorbereitung der zu desinfizierenden Objekte begegnen; dieselben müssen möglichst ausgebreitet (auf einem Gestell oder dgl.) aufgehängt werden, so daß das Gas von allen Seiten leicht Zutritt hat und „tote Ecken“ vermieden sind; Schubladen sind möglichst weit hervorzuziehen. — Außerdem hat man, speziell für die Zwecke der Kleiderdesinfektion, durch folgende direkte Maßnahmen das Eindringen des Formaldehyds in die Tiefe der Objekte zu befördern gesucht:

Künstliche Bewegung der Objekte im Formalindampf (Abba & Rondelli[292]); starkes Strömen des in hoher Konzentration und in engem abgeschlossenen Raume angewandten Formaldehydgases; bei der sog. „Danziger Methode“ (Petruschky[380], Hinz[381]) werden sehr große Mengen des Gases in das Innere eines die Desinfektionsobjekte enthaltenden Kleiderschrankes eingeleitet (vgl. jedoch Kritik dieser komplizierten und eingreifenden Methode bei v. Brunn[301]); — vorherige Evakuierung der Luft aus der Desinfektionskammer, wobei Voges[382] in Laboratoriumsversuchen sehr günstige Resultate erhielt; doch geben in der Praxis die auf diesem Prinzip schon früher in Frankreich konstruierten Apparate nur bei mehrmaliger Wiederholung des Verfahrens (Evakuierung und Einströmen von Formaldehyd) günstige Resultate (vgl. bei Reischauer, S. 647), und sowohl Merkel[383] als Dunbar & Musehold[384] fanden diese Methode zur Desinfektion von Borsten, Roßhaaren usw. unverwendbar. — Am besten läßt sich, wie oben erwähnt, die fehlende Tiefenwirkung des Formaldehyds durch Kombination dieses Verfahrens mit der Dampfdesinfektion ersetzen.

3. Die Beziehungen des Formaldehyds zu den zu desinfizierenden Objekten sind insbesondere durch die Forschungen von Rubner & Peerenboom[385] klargestellt worden. Dieselben konstatierten in Bestätigung einer zuerst von Strüver gemachten Beobachtung, daß schon kurze Zeit nach Beendigung der Formaldehydentwickelung nur noch ein kleiner Bruchteil desselben als Gas in der Luft des Versuchsraumes enthalten ist (nach v. Brunn unmittelbar

nach beeindigter Entwickelung nur 12—16 Proz.). Der größte Teil des Formaldehyds schlägt sich alsbald nieder, und zwar in trockener Luft als festes Puraform, bei Anwesenheit von Wasserdampf aber in Form wässeriger Lösung; dieser letztere Niederschlag vom im Wasser gelösten Formalin ist es, dem die desinfizierende Wirksamkeit innewohnt.

Bei ungenügender Luftfeuchtigkeit im Versuchsraum kommt diese Niederschlagsbildung (und somit auch der Desinfektionseffekt) nicht überall zustande, insbesondere nicht an fettigen oder erwärmten Objekten (Heizrohre usw.); daher die ungenügenden und zum Teil untereinander widersprechenden Versuchsresultate aus der Zeit, in welcher der dominierende Einfluß der Feuchtigkeit noch nicht erkannt war. Um eine sichere Niederschlagsbildung an allen zu desinfizierenden Flächen zu erzielen, muß daher die Luft mit Wasserdampf übersättigt werden (was durch Verdampfen von 3 Liter Wasser auf 100 cbm Luftraum erzielt werden kann). Bei unvollständiger Sättigung der Luft mit Feuchtigkeit lassen sich die Resultate schon wesentlich durch Anfeuchtung der zu desinfizierenden Objekte verbessern (HAMMERL & KERMAUNER [386]); eine solche vorbereitende Durchfeuchtung der Objekte erwies sich nach LÜBBERT [387] in dem überaus trockenen Klima von Deutsch-Südwestafrika sogar als unerläßlich, um zu brauchbaren Resultaten mit der Breslauer Methode zu gelangen; ebenso beruht die Schwierigkeit der Desinfektion dickerer Sputumteile vermittelst Formalin zum Teil gerade auf der geringen Imbibitionsfähigkeit des Sputums (SPENGLER [388], STEINITZ [389]).

4. Der Einfluß der Temperatur des Raumes auf den Desinfektionseffekt äußert sich in zweifacher Hinsicht. Stärker erhitzte Stellen (Heizkörper usw.) sind, wie soeben erwähnt, der Formaldehyddesinfektion unzugänglich, weil an ihnen keine Kondensation stattfindet; solche Stellen müssen daher gesondert (mit Sublimat oder dergl.) behandelt werden. Andererseits aber kann bei sehr niedriger Zimmertemperatur (in der Nähe von 0°), selbst trotz Entwickelung sehr großer Formaldehydmengen, jede desinfizierende Wirkung ausbleiben (MAYER & WOLPERT [379b]), — teils weil bei diesen Temperaturen die Polymerisierung des verdampften Formaldehyds viel intensiver auftritt, teils weil die desinfizierende Wirksamkeit des Formaldehyds (wie aller anderen Desinfizientien) direkt von der Temperatur abhängig ist. In solchen Fällen läßt sich die Wirkung durch mäßiges Heizen sehr steigern; um ungleichmäßige Erwärmung zu vermeiden, wird die Heizung am besten 24 Stunden vor der Desinfektion erfolgen; im Notfall ist aber der zu desinfizierende Raum auch unmittelbar vor der Desinfektion (ev. mittelst Kohlenbecken) zu erwärmen.

Ueber die sehr bemerkenswerte desinfizierende Wirksamkeit von Formaldehyddämpfen bei höherer Temperatur (selbst bei nur ganz geringen Formalinbeimengungen zum Wasserdampf im Dampfdesinfektionsofen) vgl. S. 515.

Von anderen organischen Substanzen in Dampfform sind Alkohol und Essigsäure geprüft worden (besonders mit Rücksicht auf die Frage der Desinfektion von Haaren und Borsten, die ja aber jetzt durch DUNBAR & MUSEHOLD [384] in dem Sinne gelöst ist, daß dieselbe einfach und ohne jede Schädigung des Materials im strömenden Wasserdampf erfolgen kann). Der aus siedendem 90—95-proz. Alkohol erzeugte Dampf hat keine sporizide Wirkung; dagegen kommt 40—75-proz. Alkohol in Dampfform in seiner energischen Wirksamkeit fast dem strömenden Wasserdampf gleich (EWALD [394]) —, während wiederum merkwürdigerweise Alkohol von geringer Konzentration (10 Proz.) in Dampfform völlig unwirksam ist (SEIGE [390], v. BRUNN [391], G. FRANK [392b]) Auch die Dämpfe der höheren Alkohole und Aldehyde haben starke bakterizide Wirkung (LEVI DELLA VIDA [395], BOCCHIA [396]). — Die Dämpfe des konzentrierten und auch noch der 75-proz. Essigsäure, sowie des Holzessigs töten Milzbrandsporen schon binnen 5 Minuten; der sog. „Spiritusvorlauf" ist dagegen an sich allein viel weniger wirksam, doch kann seine desinfektorische Energie durch Formalinzusatz gesteigert werden (G. FRANK). — Jedenfalls liegt für die praktische Verwendung dieser Dämpfe gar kein Grund vor (Mehrkosten, Feuersgefahr). — Endlich sei erwähnt, daß auch der durch Verbrennen von Holz oder Stroh (ARNOLD [397]) entstehende Rauch desinfizierende Eigenschaften besitzt: PALOZZI [393] berichtet über gelungene praktische Versuche in größeren Räumen; TRILLAT [398] konnte die Anwesenheit von Formaldehyd im Rauch nachweisen.

Literatur.

1. Miller, Verhandl. der deutsch. odontolog. Gesellsch., **1889**.
2a. Behring, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 432.
2b. — Bekämpfung der Infektionskrankheiten, Leipzig **1899**.
3. Credé, Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 37.
3a. Bohtz, Inaug.-Diss. Gießen **1905**.
4. Ficker, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, **1899**.
4a. Bitter, L., Ebenda, Bd. 69, Nr. 3, **1911**.
5. Thiele & Wolf, Arch. f. Hyg., Bd. 34, 43, **1899**.
6. Brochniowsky, Diss. Petersburg **1901**, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, 136, **1903**.
6a. Rankin, Ref. ebenda, Bd. 48, Nr. 18, **1911**.
6b. Biasiotti, Ref. ebenda, Bd. 45, 680.
6c. Schmidt, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 15/16.
7. Schadee van der Does, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 24, 351.
7a. Cernovodeanu & Henry, Compt. rend. soc. Biol., **1906**, Nr. 26.
7b. Cernovodeanu & Stodel, Ebenda, **1908**, Nr. 21.
8. Paul & Krönig, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, **1897**.
9. Koch, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 234, **1882**.
9a. Ottolenghi, „Desinfektion", Bd. 1, Nr. 5, **1908**; Bd. 2, Nr. 3, **1909**; Bd. 3, Nr. 2, **1910**.
9b. Schumburg, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 23.
9c. Pitzmann, Hyg. Rundschau, **1909**, Nr. 12.
10a. Laplace, Deutsche med. Wochenschr., **1887**, S. 866.
10b. — Ebenda, **1888**, S. 121.
11. Panfili, Ann. Ig. Roma, Vol. 3, 517, **1893**.
12. Lübbert & Schneider, Pharm. Centralhalle, **1888**, Nr. 40.
13a. Behring, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 3, S. 27 und 64, **1888**.
13b. — Deutsche med. Wochenschr., **1889**, Nr. 41—43.
13c. — Ebenda, **1887**, Nr. 37/38.
13d. — Ebenda, **1888**, S. 653.
14. Angerer, Centralbl. f. Chir., **1887**, Nr. 7.
14a. Engels, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 33, **1903**.
14b. Scardo, Ebenda, Orig., Bd. 44, 284.
15. v. Sicherer, Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 29.
16. Steinemann, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 11.
17. Vertun, Ebenda, Nr. 20.
17a. Schrauth, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 50, Nr. 23, **1911**.
17b. Schrauth & Schoeller, Med. Klin., **1910**, Nr. 36.
17c. Glenny & Walpole, Journ. of hyg., Vol. 10, Nr. 4, **1910**.
18. Boer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 479.
19. Schäffer, Ebenda, Bd. 16, 179.
20. Meyer, R., Diss. Breslau **1894**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 20, 109, **1895**.
21. Pfuhl, A., Hyg. Rundschau, **1902**, Nr. 3.
22. Aufrecht, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 31.
23. Meyer, C., Centralbl. f. Chir., **1897**, S. 60.
23a. Kerez, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 33, Nr. 8/9, **1902**.
24. Green, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 495, **1893**.
24a. Basset-Smith, Journ. of prevent. med., Vol. 12, Nr. 7, **1905**.
24b. Fowler, Journ. Roy. Army med. corps, Vol. 5, 391.
25. Scheurlen & Spiro, Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 4.
26. Löffler, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 16, 755, **1894**.
27. Jäger, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 5, 247.
28. Riecke, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 303, **1897**.
29. v. Lingelsheim, Ebenda, Bd. 8, 203.
30. Aufrecht, Deutsche Aerztezeitg., **1900**, S. 77.
30a. — Med. Klin., **1908**, Nr. 23.
30b. Blasius, Hyg. Rundschau, **1908**, Nr. 16.
31. Drossbach, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 21, Nr. 2, **1897**.
31a. Heider, Arch. f. Hyg., Bd. 15, 341.
31b. Ottolenghi, „Desinfektion", Bd. 3, Nr. 11, **1910**.
32. Heinisch, Ann. Pasteur, **1889**, p. 438.
32a. Simon, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, 338, **1903**.
33. Marschall, F., Diss. Heidelberg **1902**.

34. di Mattei, Ann. Istit. Ig. Roma, Vol. 1.
35. Reithoffer, Arch. f. Hyg., Bd. 27, 350, **1896**.
36. Jolles, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 460, Bd. 19, 130.
36a. Reichenbach, Ebenda, Bd. 59, 296, **1908**.
36b. Konradi, Arch. f. Hyg., Bd. 44, Nr. 4, **1902**.
37. Serafini, Ann. Istit. Ig. Roma, Vol. 8, 195, **1898**.
38. Beyer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 288, **1896**.
39. Liborius, Ebenda, Bd. 2, 15.
40. Pfuhl, Ebenda, Bd. 6, 17, Bd. 7, 363, Bd. 12, 509.
40a. v. Esmarch, Hyg. Rundschau, **1907**, Nr. 18.
40b. Auer, Arch. f. Hyg., Bd. 67, 237, **1908**.
41. Dunbar, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. San., 3. Folge, Bd. 16, Suppl.
41a. Goebel, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 42, Nr. 1.
42. Jäger, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 5, 247.
42a. Citron, Diss. Freiburg **1902**.
43. Forster & de Freytag, Arch. f. Hyg., Bd. 11, 60.
44. Stadler, Ebenda, Bd. 35, 40, **1899**.
45. Petterson, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 42.
46. Terni, Rif. med., Vol. 17, Nr. 77, **1901**.
46a. Lewandowsky, Arch. f. Hyg., Bd. 49, Nr. 1, **1903**.
47. Rolly, Arch. f. Hyg., Bd. 41, 348, **1902**.
48. Leo & Somdermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, **1894**.
48a. Prior & Zikes, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 45, 689, **1910**.
49. Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3, 404.
49a. Dubief & Brühl, Journ. d. physiol. et path., T. 1, 5, **1899**.
49b. Hailer, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 61, Nr. 2, **1907**.
50. Schattenfroh, Arch. f. Hyg., Bd. 27, 230, **1896**.
50a. Riegel, Ebenda, Bd. 61, Nr. 2, **1907**.
50b. Moeller, Therap. Monatsh., **1909**, Nr. 10.
50c. Burow, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 22.
51. Wacker, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 16, Nr. 12/13, **1894**.
52. Traugott, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 427.
52a. Schmidt, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 55, Nr. 4, **1910**.
52b. Sachs, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 127.
52c. Croner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, Nr. 2, **1909**.
53. Beck, Ebenda, Bd. 37, 294, **1902**.
54. Novy & Freer, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, 299, **1902**.
55. Geppert, Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 11.
56. Nissen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 62.
57. Riedel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, S. 3—5.
58. Tavel & Tschirch, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 13, 735, **1893**.
59. Viquerat, Ann. de micrographie, T. 2, Nr. 5/6, **1889**.
60a. Papasotiriu, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 13.
60b. — Ebenda, **1900**, Nr. 40.
61. Dahmen, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 14, Nr. 22, **1893**.
62. Wirgin, Zeitschr. f. Hyg., a) Bd. 40, Nr. 2, **1902**; b) Bd. 46, 1, **1904**.
63. Saul, Arch. f. klin. Chir., Bd. 56, 686, **1898**.
64. Epstein, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 1, **1897**.
65. Minervini, Ebenda, Bd. 29, 117, **1899**.
66. Bertarelli, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, 323, **1902**.
67. Salzwedel & Elsner, Berl. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 23.
68. Barsiekow, Pharmazeut. Zeitschr., **1901**, S. 49; Ref. Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 23.
69. Weigl, Arch. f. Hyg., Bd. 45, 273, **1902**.
70. Winkler, Diss. Marburg **1899**.
70a. Hansen, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 45, 466, **1907**.
71. Yersin, Ann. Pasteur, **1888**, 60.
71a. Stadler, Arch. f. Hyg., Bd. 73, 195, **1911**.
72. Schill & Fischer, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, 131, **1883**.
72a. Ahlfeld & Vahle, Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 6.
73. Loew & Fischer, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 33, 221.
74. Buchner & Segall, Münch. med. Wochenschr., **1889**.
75. Trillat, Compt. rend. acad. sc., Paris, T. 114.
76. Walter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, 421, **1896**.
77. Slater & Rideal, Lancet, 21. IV. **1899**.

78. Blum. Münch. med. Wochenschr., **1893**, Nr. 32.
79. Gegner, Ebenda.
80. Ascoli, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 17, 849, **1895**.
81. Vanderlinden & de Buck, Arch. méd. expér., T. 7, 76, **1895**.
82. Pottevin, Ann. Pasteur, **1894**, p. 746.
83. Cramer, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 41.
83a. Schneider, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 6.
83b. Ströszner, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 41, Nr. 2, **1906**.
83c. Stüben, Inaug.-Diss. Gießen, **1909**.
84. Hammer, Centralbl. f. Gynäk., **1902**, Nr. 17.
84a. Schneider, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 150.
84b. Seligmann, „Desinfektion", Bd. 1, 1, **1908**.
84c. Töpfer, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 35.
84d. Küster, Hyg. Rundschau, **1909**, Nr. 16.
85. Elsner, Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 28, Nr. 29.
85a. v. Boehm, „Desinfektion", Bd. 3, Nr. 3/4, **1910**.
85b. Kessler, Ebenda.
86. Seidewitz, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, Nr. 3, **1902**.
86a. Holzappel, Inaug.-Diss. Gießen **1910**.
86b. Meyer, Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 20.
86c. Galli-Valerio, Therap. Monatshefte, **1906**.
86d. Behring, Ref. Baumgartens Jahresber., **1907**, S. 835.
87. Symanski, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 393.
87a. Galli-Valerio, Therap. Monatsh., **1903**, Nr. 9.
88. Pfuhl, A., Hyg. Rundschau, **1902**, Nr. 3.
89. Kokubo, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 33, 568, **1903**.
89a. Cohn, G., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, 377, **1897**.
90. Koch & Fuchs, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 26, 560, **1899**.
91. Salkowski, Deutsche med. Wochenschr., **1888**, S. 16; Virch. Arch., Bd. 115, Nr. 2.
92. Kirchner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 465.
93. Lossen, Diss. Heidelberg **1899**.
94. Rohrer. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 13, 43, **1893**.
95. Neisser, A., Virch. Arch., Bd. 110, 281, **1887**.
96. Buchner, Münch. med. Wochenschr., **1887**, S. 25.
97. Tilanus, Ebenda, **1889**, Nr. 32/33.
98. Troje & Tangl, Berl. klin. Wochenschr., **1891**, Nr. 20.
99. Wagner, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 7, 355, **1890**.
100a. Behring, Deutsche med. Wochenschr., **1887**, Nr. 20.
100b. — Ebenda, **1888**, S. 653.
101. Kronacher, Münch. med. Wochenschr., **1887**, Nr. 29.
102. Heyn & Rovsing, Fortschr. d. Med., **1887**, Nr. 2.
103. Baumgarten, Berl. klin. Wochenschr., **1887**, Nr. 20.
104. Kunz, Ref. Baumgartens Jahresber., **1887**, S. 370.
105. de Ruyter, Langenbecks Arch. f. Chir., Bd. 36, 984.
106. Schnirer, Wien. med. Presse, **1887**, Nr. 36/38.
107. Senger, Deutsche med. Wochenschr., **1887**, Nr. 33/34.
108. Karlinski, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 6, 237, **1889**.
109. Martens, Virch. Arch., Bd. 112, Nr. 2.
110. Fonseca, Compt. rend. soc. Biol., **1899**, Nr. 23.
111. Rovsing, Fortschr. d. Med., **1887**, Nr. 9.
112a. Lübbert, Ebenda, Nr. 11.
112b. — Ebenda, **1888**, Nr. 22/23.
113. Schmidt, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, 618, **1902**.
113a. Heile, Arch. f. klin. Chir., Bd. 71, Nr. 3, **1903**.
114. Anastassoff, Thèse Toulouse **1896**.
115. v. Stubenrauch, Zeitschr. f. Chir., Bd. 38, Nr. 5/6.
116. Reuter, Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 30.
116a. Polland, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 1693.
116b. Eugling, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 60, 397, **1911**.
116c. Janku, Ref. ebenda, Bd. 50, 721, **1911**.
117. Kromayer, Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 10.
118. Crzellitzer, Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 29, **1899**.
119. Fischer & Beddies, Allg. med. Centralzeit., **1899**.
120. Schmidt, W., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 22, Nr. 6—13, **1897**.
121. Fränkel, S., „Die Arzneimittel-Synthese" usw., Berlin, Springer, **1901**.

122. Heller, Arch. f. Dermat. u. Syph., **1891**, S. 840.
123. Christmann, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 13, Nr. 13, **1893**.
124. Schlesinger, Therap. Monatsh., Bd. 10, 507, **1896**.
125. Lieven, Münch. med. Wochenschr., **1895**, S. 510.
126. Spirig, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, 15, **1893**.
127. Riedlin, Arch. f. Hyg., Bd. 7, 309.
128. Spiegler, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 12, Nr. 6, **1892**.
128a. Winterberg, Med. Klin., Bd. 2, Nr. 6, **1908**.
129. Hägler, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 15, Nr. 1, **1895**.
130. Hesse, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 20, Nr. 18/19, **1896**.
131. Aufrecht, Allg. med. Centralzeit., **1900**, Nr. 28.
132. Rabow & Galli-Valerio, Therap. Monatsh., **1900**.
132a. Venus, Centralbl. f. Chir., **1908**, Nr. 17.
133. Dräer, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 14, 197, **1893**.
134. Rohrer, Ebenda, Bd. 12, Nr. 18, **1892**.
135. Merz, Diss. Basel **1897**.
136. Chassevant, Compt. rend. soc. Biol., **1895**, p. 698.
137. Ruepp, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1897**, Nr. 19.
138. Riedlin, Diss. München **1889**.
139. Lépine, Ref. Baumgartens Jahresber., **1887**, S. 380.
140. Walsh, Med. news, **1896**, p. 69.
141a. Schürmayer, Arch. f. Hyg., Bd. 25.
141b. — Ebenda, Bd. 34, 32, **1899**.
142. Gärtner & Plagge, Verhandl. der deutsch. Gesellsch. f. Chir., **1885**.
143. Geppert, Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 11.
144. Guttmann & Merke, Virch. Arch., Bd. 107, 459, **1887**.
145. Nocht, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, 521.
146. Buttersack, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8, 357, **1892**.
147a. Hammerl, Arch. f. Hyg., Bd. 26, 198, **1894**.
147b. — Hyg. Rundschau, **1899**, Nr. 20.
148. Schütz, Ebenda, **1896**, S. 289.
149. Bronstein, Ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, S. 714.
150. Oehmichen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 11, 275, **1895**.
151. Fränkel, C., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 521, **1889**.
152a. Gruber, Arch. f. Hyg., Bd. 17, 618,
152b. Flemming, Zeitschr. f. angew. Chem., **1909**, S. 2045.
152c. Roepke, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1909**, Nr. 24.
153a. Hueppe, Berl. klin. Wochenschr., **1886**, S. 609.
153b. — Ebenda, **1891**, Nr. 45.
153c. — Ebenda, **1893**, Nr. 21.
154. Bolin, Hyg. Rundschau, **1897**, Nr. 7.
154a. Bitter, L., Hyg. Rundschau, **1910**, Nr. 2.
154b. Einecker, Med. Klin., **1910**, S. 347.
154c. Friedländer, Therap. Monatsh., **1910**, Nr. 4.
154d. Messenzehl, Inaug.-Diss. Gießen **1910**.
155. Bartoschewitz, Ref. Baumgartens Jahresber., **1892**, S. 485.
156. Nencki & Sieper, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 33, 1, **1893**.
157. Schneider, H., a) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, 111, **1906**; b) Arch. f. Hyg., Bd. 67, 1, **1908**.
158. Seybold, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 377.
159. Fischer & Koske, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, 577, **1903**.
160. Otto, R., & Beckurts, Pharm. Centralhalle, **1891**, Nr. 15.
161. Engler, Ebenda, **1890**, Nr. 31.
162. Hammer, Arch. f. Hyg., Bd. 14, 116, **1892**.
162a. — Ebenda, Bd. 12, 358.
162b. — Ref. Hyg. Rundschau, **1899**, S. 741.
163. Neumann, O., Chem. Zeit., **1900**, Nr. 37; Ref. Hyg. Rundschau. **1901**, Nr. 2.
163a. Krüger, „Desinfektion", Bd. 3, Nr. 9, **1910**.
163b. Bitter, L., Hyg. Rundschau, **1910**, Nr. 10 und 22.
163c. Brühl, Ebenda, Nr. 22.
164. Weyl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 151, **1889**.
165. Henle, Arch. f. Hyg., Bd. 6, 188, **1889**.
166. v. Esmarch, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 2, Nr. 10/11, **1887**.
167. Sirena & Alessi, Rif. med., **1888**, Nr. 257 f.
168. Hünermann, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., Bd. 111, **1889**.

169. Eisenberg, Wien. med. Wochenschr., **1888**, Nr. 17/19.
170. Burgl, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 39.
171. Fries, Ebenda, **1904**, Nr. 16.
172. Kayser, Inaug.-Diss. Berlin **1903**.
173. Fehrs, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 37, 730.
174. Wolf, Med. Klin., **1908**, Nr. 24.
175. Saito, „Desinfektion", Bd. 1, Nr. 6, **1908**.
176. Ropp, Ebenda, Bd. 2, Nr. 11/12, **1909**.
177. Uebelmesser, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 37, 469.
178. Seligmann, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 16.
179. Heller, Arch. f. Hyg., Bd. 47, 213, **1903**.
180. Wolf, Arch. f. Hyg., Bd. 22, 217, **1894**.
181. Roll, Ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, S. 840.
182. Tavel & Tomarkin, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 23, Nr. 17, **1898**.
183. Engels, Ebenda, Orig., Bd. 33, Nr. 10, **1903**.
184. Cramer, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 41.
185. Schürmayer, Arch. f. Hyg., Bd. 25, 328, **1895**.
186. Eckstein, Therap. Monatsh., Bd. 12, 209, **1898**.
187. Nieter, Hyg. Rundschau, **1907**, Nr. 8.
188. Wolf, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1907**, S. 475.
189. Wesenberg, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 38, Nr. 5/6, **1905**.
190. Hiller, Deutsche med. Wochenschr., **1892**, Nr. 37.
191. Vahle, Hyg. Rundschau, **1893**, S. 901.
192. Schütz, Ebenda, **1896**, S. 289 (Literatur!).
193. Scheurlen, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 35, Bd. 19, 347.
194. Laser, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 12, 229, **1892**.
195. Keiler, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 57.
196. Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 192.
197. Görbing, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, Nr. 5.
198. Hailer, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, 501, **1910**.
198a. Bickel & Kraus, Ebenda, Bd. 26, 172.
199. Croner & Schindler, „Desinfektion", Bd. 1, Nr. 2, **1908**.
200. Schneider, Ebenda, Nr. 4.
201. Erb, Ebenda, Bd. 2, Nr. 3, **1909**.
202. Kalähne, Ebenda, **1909**, Nr. 5.
203. Moldovan, Ebenda, Nr. 9.
204. Küster, Ebenda, Bd. 3, Nr. 10, **1910**; Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 50, Nr. 2, **1909**.
205. Bierotte, Hyg. Rundschau, **1910**, Nr. 19.
206. Spengler, Sem. méd., 31. Okt., **1894**.
207a. Bechhold & Ehrlich, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 47, Nr. 2/3, **1906**.
207b. Bechhold, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 64, Nr. 1, **1909**.
208. Laubenheimer, Habilit.-Schrift, Gießen **1909**.
209. Kraus, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, Nr. 2, **1907**.
210. Hiller, „Desinfektion", **1911**, Nr. 5.
211. Latteux, Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 14, Nr. 10, **1892**.
212. Löffler, Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 10.
213. de la Croix, Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 13, 175.
214. Duggan, zit. nach Rideal, „Disinfection et Disinfectants", **1895**, p. 172.
215. Lübbert, Biolog. Spaltpilzuntersuch., **1886**.
216. Vas, Ref. Baumgartens Jahresber., **1897**, S. 1002.
217. Guttmann, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13, Nr. 5, **1887**.
218. Kuprianow, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 15, 933, **1894**.
219a. Salkowski, Berl. klin. Wochenschr., **1875**, S. 22.
219b. — Virch. Arch., Bd. 157, 416, **1899**.
220. Bucholtz, Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 4.
221. Parry Laws, Chem. news, **1895**, Nr. 15.
222. Wehmer, Chem. Zeit., Bd. 21, 73, **1896**.
223. Samter, Diss. Berlin **1887**.
224. Walliczek, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 15, 891, **1894**.
225. Maximovitsch, Compt. rend. acad. sc., **1888**.
226. Stewart & Sternberg, Ref. Baumgartens Jahresber., **1893**, S. 368.
227. Schneider, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, Nr. 3, **1906**.
228. Vourloud, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 44, 726, **1909**.
229. Busck, G., ref. Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 1309.
230. Heintz & Liebrecht, Berl. klin. Wochenschr., **1892**, S. 1158.

231. Pane, ref. Baumgartens Jahresber., **1890**, S. 507.
231a. Schmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 67, 412, **1910**.
232. Donath, Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 14.
233. Edinger & Treupel, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 39.
234. Barszczewski, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, S. 992.
235. Emmerich & Kronacher, Münch. med. Wochenschr., **1892**, Nr. 19.
236. Rohrer, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 13, Nr. 17, **1893**.
237. Vianna, Compt. rend. soc. Biol., **1892**, p. 109.
238. Grawitz, Fortschr. der Med., **1887**, Nr. 21.
239. Christmas-Dirckinck-Holmfeld, Ebenda, Nr. 19.
240. Löwenstein, Prag. med. Wochenschr., **1901**, S. 84.
241. Stilling, Lancet, Vol. 11, 965.
242. Janowski, ref. Baumgartens Jahresber., **1890**, S. 492.
243. Garré & Troje, Münch. med. Wochenschr., **1890**, Nr. 25.
244. Lunkewitsch, ref. Baumgartens Jahresber., **1892**, S. 486.
245. Campana, Rif. med., **1890**.
246. Ingianni, ref. Baumgartens Jahresber., **1894**, S. 366.
247. Casella, ref. ebenda, **1898**, S. 797.
248. Chamberland, Ann. Pasteur, **1887**, p. 153.
249. Cadéac & Meunier, Ibid., **1889**, p. 317.
250. Omeltschenko, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 9, 813.
251. Blaizot & Cadalgues, Compt. rend. soc. Biol., **1893**, p. 1001.
252. Forné, Ann. Pasteur, **1893**, p. 529.
253. Tassinari, Ann. istit. igien. Roma, **1891**.
254. Körner, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, 491, **1902**.
255. Hébert, Thèse Paris, **1896**; ref. Hyg. Rundschau, **1898**, S. 37.
256. Falkenberg, ref. Baumgartens Jahresber., **1891**, S. 449.
257. Phillips, Ebenda, **1898**, S. 993.
258. Heim, Münch. med. Wochenschr., **1887**, Nr. 16.
258a. Weber, Inaug.-Diss. Gießen **1909**.
258b. Segale, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 49, Nr. 25, **1911**.
259. Lüderitz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 241.
260. Kossel, H., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 15, 1018, **1894**.
260a. Löhlein, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 2, 522.
260b. Bassenge, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, S. 139.
261. Frankland, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 13, **1889**.
262. Fränkel, C., Ebenda, Bd. 5, S. 333.
263. Berghaus, Arch. f. Hyg., Bd. 62, Nr. 2, **1907**.
264. Kladakis, Diss. Berlin **1890**.
265. Grauer, ref. Baumgartens Jahresber., **1887**, S. 390.
266. Grancher & Chantard, Ann. Pasteur, **1888**, S. 267.
267. Trudeau, Med. News, Vol. 52, Nr. 18, **1888**.
268. Rigler, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 13, Nr. 20, **1893**.
269. Moreno, ref. ebenda, Bd. 17, 505.
270. de Freudenreich, Ann. de micrographie, **1893**, p. 493.
271. Bordoni-Uffreduzzi, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 15, 862.
272. Koch, R., & Wolffhügel, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 181.
273. Fischer & Proskauer, Ebenda, Bd. 2, 228.
274. Biggs, Med. News, Dec. **1887**.
275. Dubief & Brühl, Compt. rend. acad. sc., Paris, T. 108, 824, **1889**.
276. Sonntag, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 95,
277. Ohlmüller, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8, 229.
278. Christmas, Ann. Pasteur, **1893**, p. 777.
279. Oberdörfer, Diss. Bonn **1889**.
280. Ransome & Foulerton, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 29, 900, **1901**.
281. Gärtner, A., & Schotte, Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 12, 337.
282. Krupin, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3, 224, **1888**.
283. Heraeus, Ebenda, Bd. 1, 235, **1887**.
284. Kreibohm, Ebenda, Bd. 1, 363, **1887**.
285. Hess, O., Formaldehyd als Desinfektionsmittel. Diss. Marburg **1898** (Lit.).
286. Reischauer, A., Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 12/13 (Literatur!).
287. Lehmann, Münch. med. Wochenschr., **1893**, Nr. 32.
288. Trillat, Compt. rend. acad. sc., Paris **1892** et **1896**.
288a. — La formaldéhyde et ses applications pour la désinfection des locaux contaminés, Paris (Carré) **1896**.

289. Strüver, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 357, **1897**.
290a. Aronson, Ebenda, S. 168.
290b. — Münch. med. Wochenschr., **1894**, S. 239.
291a. Neisser, M., Versuche im Anhang zu Flügges Arbeit 300a.
291b. — Hyg. Rundschau, **1899**, S. 1234.
292a. Abba & Rondelli, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 49 (Literatur!).
292b. — — Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 33, 839, **1903**.
293. Kaup, Wien. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 42/44.
294. Enoch, Hyg. Rundschau, **1899**, S. 1274.
295a. Dieudonné, Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 42.
295b. — Aerztl. Praxis, **1901**, Nr. 2.
296. Lange, Hyg. Rundschau, **1902**, Nr. 15.
297. Pfuhl, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., Bd. 28, 321, **1899**.
298. Rosenberg, Deutsche med. Wochenschr., **1896**, S. 626; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 488.
299. Walter & Schlossmann, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 57, **1898**; Münch. med. Wochenschr., **1898**, **1899**.
300a. Flügge, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 276, **1898**.
300b. — Klin. Jahrb. Bd. 7, **1900**.
300c. — Grundriß der Hygiene, 5. Aufl., Leipzig, Veit, **1902**.
300d. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 381.
301. v. Brunn, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 201, **1899**.
302. Poleck, Diss. Breslau **1897**.
303. Nowack, Hyg. Rundschau, **1899**, S. 913.
304. Jäger & Magnus, Ebenda, **1902**, Nr. 7/8.
305. Vogel, Münch. med. Wochenschr., **1900**, S. 556.
306. Beitzke, Hyg. Rundschau, **1902**, Nr. 11.
307a. Czaplewski, Münch. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 41.
307b. — Ebenda, **1899**, Nr. 27; Centralbl. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 19, S. 53; Deutsche Praxis, **1902**, Nr. 6 (ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, Nr. 19).
308. Prausnitz, Münch. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 1.
309. Müller, P. Th., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 30, Nr. 12/13, **1901**.
310. Gehrcke, Deutsche med. Wochenschr., **1898**, S. 242.
311. Oehmichen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 11, 275.
312. Proust & Faivre, Rapport sur différents procédés de déstruction des rats. Minist. de l'Inst. Paris, Villette **1903**.
313. Simpson, A treatise on plagne. Cambridge Unisersity Press, **1905**, p. 359ff.
314. Haldane & Wade, Reports Local Gov. board London **1904**.
314a. Trembur, Arch. f. Hyg., Bd. 52, 253.
315. Prall, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**.
316. Werner, Ebenda, **1909** u. **1910**.
317. Tomarkin, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 42, Nr. 1, **1906**.
318. Lassablière, ref. ebenda, Bd. 49, Nr. 25, **1911**.
319. Kausch, Desinfektion. **1910**, Nr. 7/8.
320. Hüne, Ebenda, **1911**, Nr. 1.
321. Reichenbach, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, Nr. 3, **1905**.
322. Jörgensen, Ebenda, Bd. 45, **1904**.
322a. Flügge, Ebenda, Bd. 42, 115.
322b. Spengler, Ebenda, Bd. 42, 90; Bd. 51, 335.
323. Bonhoff, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 19.
324. Werner, Arch. f. Hyg., Bd. 45, **1904**.
325. Ciaccia, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 51, Nr. 2, **1909**.
326. Kutscher, Desinf., Bd. 3, Nr. 1, **1910**.
327. Steinitz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, Nr. 3, **1905**.
328. Hilgermann, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1910**, Nr. 3.
329. Mende, Therap. Monatsh., 19. Jahrg., Nr. 6.
330. Liedke, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 35, Nr. 5.
331. Boehnke, Hyg., Rundschau, **1909**, S. 773.
332. Xylander, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, Nr. 2, **1907**.
333. Walter, Inaug.-Diss. Greifswald **1907**.
334. Wolff-Eisner, Med. Klin., **1906**, Nr. 36.
335. Yakimoff, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 43, 566, **1909**.
336. Eichengrün, Zeitschr. f. angew. Chem., **1906**, Nr. 33.
337. Wesenberg, Hyg. Rundschau, **1906**, Nr. 22.
338. Sternberg, Ebenda, **1907**, Nr. 17.

339. Nieter, a) ebenda, **1907**, Nr. 3; b) ebenda, **1909**, Nr. 7.
340. Tomarkin & Heller, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 43, Nr. 8, **1907**; Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 6.
341. Selter, a) Hyg. Rundschau, **1908**, Nr. 12; b) Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 50.
342. Hammerl, Ebenda, **1907**, Nr. 23.
343. Christian, Hyg. Rundschau, **1908**, Nr. 7.
344. Kirstein, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1907**, Nr. 2.
345. Ballner & Reibmayer, Hyg. Rundschau, **1907**, Nr. 16.
346. Nieter & Blasius, Ebenda, **1908**, Nr. 13.
347. Xylander, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, Nr. 1, **1907**.
348. Gossner, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1908**, Nr. 8.
349. Fischer, Desinf., Bd. 2, Nr. 4, **1909**.
350. Lösener, Ebenda, Bd. 1, Nr. 3/4, **1908**.
351. Ingelfinger, Klin. Jahrb., Bd. 18, Nr. 1, **1908**.
352. Frank, Ebenda.
353. Proskauer & Schneider, Ebenda.
354. Langermann, Hyg. Rundschau, **1908**, Nr. 11.
355. Endres, Ebenda, Nr. 24.
356. Krombholz, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 12.
357. Bitter, L., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54, Nr. 2, **1910**.
358. Fromme, Ges.-Ingenieur, **1908**, Nr. 24.
359. Auerbach & Plüddemann, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, Nr. 1, **1909**.
360. Löffler, H., Zeitschr. f. Veterinärbeamte, **1909**, Nr. 1.
361. Blasius & Bierotte, Hyg. Rundschau, **1909**, Nr. 5.
362. Hoffmann & Strunck, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1908**, Nr. 9.
363. Galli-Valerio, Therap. Monatsh., Bd. 22, Nr. 3, **1908**.
364. Kirchgaesser & Hilgermann, Klin. Jahrb., Bd. 18.
365. Boehncke, Zeitschr. f. Hyg., a) Bd. 63, 444, **1909**; b) Bd. 65, Nr. 2, **1910**.
366. Kalähne & Strunck, Ebenda, Bd. 63, 375.
367. Croner & Pancke, Desinf., Bd. 2, Nr. 1, **1909**.
368. Doerr & Raubitschek, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 45, Nr. 1, **1907**; Wien. klin. Wochenschr., 1907, S. 720; 1910, S. 631.
369. Kirstein, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1910**, Nr. 10.
370. Coester, Ebenda, Nr. 17.
371. Hilgermann, Klin. Jahrb., Bd. 21, Nr. 4, **1909**.
372. Walbum, Desinf., Bd. 2, Suppl., **1909**.
373. Steffenhagen & Wedemann, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, Nr. 2, **1910**.
374. Marmann, Hyg. Rundschau, **1908**, Nr. 19.
375. Hannes, Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 2518.
376. Lockemann, Desinf., Bd. 2, Nr. 10, **1909**.
377. Jakobitz, Hyg. Rundschau, **1910**, Nr. 13.
378. Schreiber, Desinf., Bd. 3, Nr. 2, **1910**.
379a. Mayer & Wolpert, Arch. f. Hyg., Bd. 43, 171.
379b. — Ebenda, S. 221.
380a. Petruschky, Gesundheit, **1899**, Nr. 1.
380b. Petruschky & Hinz, Deutsche med. Wochenschr., 1898, S. 527.
381. Hinz, Diss. Kiel **1900**.
382. Voges, Centralbl. f. Bakt., 1, Abt., Bd. 32, 319, **1902**.
383. Merkel, Münch. med. Wochenschr., 1898, S. 1484.
384. Dunbar & Musehold, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 15, 114, **1898**.
385. Rubner & Perrenboom, Hyg. Rundschau, 1899, Nr. 6; Perrenboom, Ebenda, **1898**, Nr. 16.
386. Hammerl & Kermauner, Münch. med. Wochenschr., **1898**, S. 1493.
387. Lübbert, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1901**, S. 309.
388. Spengler, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 28, **1900**.
389. Steinitz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 144, **1901**.
390. Seige, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 18, 363.
391. v. Brunn, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 28, 309.
392a. Frank, G., Zeitschr. f. öffentliche Chem., **1899**, ref. Hyg. Rundschau, **1900**, S. 294.
392b. — Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 4.
393. Palozzi, ref. Hyg. Rundschau, **1897**, S. 39.
394. Ewald, Ebenda, **1905**, Nr. 2.

395. Levi della Vida, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 43, 573, **1909**.
396. Bocchia, Ebenda, Orig., Bd. 50, Nr. 4, **1909**.
397. Arnold, Lancet, **1907**, Vol. 1, p. 1220.
398. Trillat, Ann. Inst. Pasteur, **1905**, Nr. 11.

B. Desinfektionspraxis.

I. Dampfdesinfektionsöfen und -anstalten.

Die Dampfdesinfektion ist bis jetzt das einzige Verfahren, dem eine sichere und energische Tiefenwirkung zukommt; sie muß daher überall da angewandt werden, wo es sich um Objekte handelt, die nicht nur an ihrer unmittelbaren Oberfläche infiziert sind, sondern bei denen vorauszusetzen ist, daß Krankheitserreger (mit den Exkreten des Kranken) bis in eine gewisse Tiefe eingedrungen sind (z. B. Betten, Matratzen, Kleidungsstücke, Teppiche usw.); daher ist für gewisse Gruppen von Infektionskrankheiten die Dampfdesinfektion ein integrierender Bestandteil der Wohnungsdesinfektion (vgl. daselbst im nächsten Kapitel), während sie bei anderen Krankheiten entbehrlich ist.

Die Ausführung der Dampfdesinfektion erfolgt in Dampfdesinfektionsöfen, die entweder in einer Dampfdesinfektionsanstalt fest aufgestellt oder transportabel sind. Ein Dampfdesinfektionsapparat („Dampfofen“) weist zwei Hauptteile auf: 1) den Dampfkessel mit der Feuerung, 2) die Dampfdesinfektionskammer.

Beide Bestandteile stellen entweder zwei voneinander selbständige (nebeneinanderstehende) Apparate dar, und sind nur durch das Dampfzuführungsrohr miteinander verbunden (wie das für alle größeren Apparate die Regel ist), oder der untere Teil des die Desinfektionskammer umgebenden Mantelraumes wird mit Wasser gefüllt und dient so selbst als Dampfkessel (wie in den Thursfieldschen Apparaten); letztere kompendiöse Anordnung ist in der Tat für kleinere Apparate recht empfehlenswert. Der Dampfkessel liefert entweder ganz ungespannten Dampf (wie in den Thursfieldschen Apparaten), oder gespannten Dampf; im letzteren Falle muß der Kessel mit Manometer und Sicherheitsventil versehen sein. Die Anwendung einer geringen Dampfspannung (bis höchstens $^1/_5$ Atmosphäre Ueberdruck) bietet manche Vorteile betr. rascheren Eindringens des Dampfes und sicherer Erzielung einer Temperatur von 100° in allen Teilen der Desinfektionskammer; höhere Spannungen aber sind mindestens entbehrlich, indem der Vorteil der auf diese Weise erreichten geringen Abkürzung der Desinfektionsdauer in keinem Verhältnis steht zu den Mehrkosten der komplizierten Apparate und den Schwierigkeiten ihrer Bedienung und Reparatur. Besonders für außereuropäische Länder, wo man die Bedienung der Apparate Eingeborenen anvertrauen muß, ist die einfachste Konstruktion die beste*). Die Dampfdesinfektionskammer ist ein eiserner Kasten von rundem, ovalem oder viereckigem Querschnitt und von verschiedener Größe, entweder nur an der einen oder an beiden Stirnseiten mit je einer dampfdicht abschließenden Tür versehen. Die Form der Dampfkammer ist ziemlich gleichgültig: vorausgesetzt, daß der Dampf von der Einströmungsöffnung aus an alle Punkte der Kammer in horizontaler Richtung gelangen kann, sind „tote Ecken“ ausgeschlossen (Frosch & Clarenbach [3]). Die Größe einer zu wählenden Dampfkammer richtet sich ganz nach den lokalen Verhältnissen; sehr große Apparate (in die man mittelst fahrbaren Gestells eine ganze unzerlegte Bettstelle bringen kann) eignen sich nur für Betriebe mit sehr reichlichem Material; für länd-

*) Ein geringer Ueberdruck läßt sich (auch bei Thursfieldschen Apparaten, die mit ungespanntem Dampf arbeiten) dadurch erzielen, daß man in der Dampfdesinfektionskammer die Ausströmungsöffnung des Dampfes etwas enger anlegt, als die Einströmungsöffnung (Overbeck & Meyer [5]).

liche Verhältnisse (SCHMIDTMANN[4]) ist ein kleiner transportabler Apparat von ein bis höchstens zwei Kubikmeter Rauminhalt viel praktischer. Selbstverständlich muß die Größe der Desinfektionskammer zu der Größe und Leistungsfähigkeit des Dampfkessels in einem richtigen Verhältnis stehen; d. h. es muß eine genügende Menge von Dampf in der Zeiteinheit geliefert werden, um die Desinfektionskammer vollständig mit Dampf zu füllen und die durch Kondensation entstehenden Verluste zu decken; dagegen ist beständiges starkes Strömen während der ganzen Desinfektionsdauer nicht erforderlich (vgl. oben S. 465). — Die Einströmungsöffnung des Dampfes muß im obersten Teil, der Abstrom am Boden der Dampfkammer angeordnet sein, um das „Herausfallen" der Luft aus den Objekten zu begünstigen. In den mit hochgespanntem Dampf arbeitenden Apparaten von GENESTE & HERSCHER (Paris) wird die Luftverdrängung durch plötzliches „Ausblasen" des Dampfes bewirkt. Die älteren THURSFIELDschen Apparate, in denen mit einem Gemisch von heißer Luft und Wasserdampf gearbeitet wurde, gaben ganz ungenügende Resultate, während die neueren Modelle desselben Konstruktionstypus, in denen für Austreibung der Luft gesorgt war, tadellos funktionieren (GRUBER[6], SOYKA[7]). Auch die Rippenheizkörper, die in manchen Apparaten zum Zwecke einer Ueberhitzung des Dampfes angebracht waren, sind nach dem von S. 463 her bekannten üblen Einfluß der Ueberhitzung auf die desinfizierende Wirksamkeit des Dampfes zu verwerfen; in der Tat fanden v. ESMARCH[2c], sowie PROSKAUER & CONRADI[8], daß solche Apparate ganz unsicher funktionieren, indem nicht an allen Stellen der Desinfektionskammer Milzbrandsporen abgetötet werden konnten; selbst bei scheinbar ganz gleicher Konstruktion kann der eine Apparat gute, der andere unsichere Resultate geben.

Für die Desinfektionspraxis muß aber durchaus die Forderung erfüllt sein, daß Milzbrandsporen stets und an allen Stellen der Desinfektionskammer abgetötet werden. Dieses Experimentum crucis sollte bei jedem neuangeschafften Apparat angestellt und womöglich nach längerer Betriebsdauer in regelmäßigen Zwischenräumen wiederholt werden. Statt dieser (unter allen Umständen sichersten) bakteriologischen Prüfungsmethode kann man auch eine rein physikalische Untersuchung mit Hilfe von Maximumthermometern vornehmen; dieselben müssen in allen Teilen des Apparates mindestens 99—100^0 anzeigen. (Bisweilen zeigt das Maximumthermometer bei dieser Prüfung einige Grade über 100^0; vgl. über das Zustandekommen dieser Ueberhitzung im Innern der Objekte die Untersuchungen RUBNERS oben S. 465). In einem wie im anderen Falle müssen die Testobjekte (Milzbrandsporen oder Maximalthermometer) den natürlichen Verhältnissen entsprechend gelagert sein, d. h. im Innern solcher Objekte, wie sie für die praktische Desinfektion in Betracht kommen (Kleiderbündel, Matratzen usw.), wobei selbstverständlich — ebensowohl für die praktische Benutzung des Apparates — das Desinfektionsgut nicht zu fest gepackt sein darf. — Ein Apparat, der bei dieser fundamentalen Prüfung nicht in allen seinen Teilen absolut positive und eindeutige Resultate gibt, ist praktisch unbrauchbar; man darf keineswegs glauben, daß an Stellen, wo die Temperatur nicht 99 bis 100^0 erreicht hat (bzw. Milzbrandsporen nicht abgetötet worden sind), doch wenigstens eine nur um wenige Grade von 100^0 abweichende Temperatur geherrscht habe; vielmehr können in unvollkommenen Apparaten oder bei ungenügender Einwirkungsdauer des Dampfes zwischen verschiedenen Stellen im Innern, die nur wenige Zentimeter voneinander entfernt liegen, Differenzen von 40^0 und mehr vorkommen! — Hat man sich davon überzeugt, daß ein gegebener Dampfdesinfektionapparat dieser ersten Grundbedingung genügt, so kommt für die praktische Benutzung desselben ferner noch die Eindringungsdauer des Dampfes in Betracht, d. h. die Zeit, nach

welcher in allen Teilen des Apparates vom Moment des Dampfeinlasses bzw. von dem Moment an gerechnet, an dem das Thermometer im Dampfabströmungsrohr 100° zeigt — die Temperatur von 100° erreicht ist; offenbar kann erst von diesem Augenblicke an die eigentliche Desinfektionsdauer (d. h. die Zeit, während welcher der Dampf an allen Stellen des Apparates die desinfektorische Wirksamkeit entfaltet) gerechnet werden. Die Bestimmung der Eindringungsdauer erfolgt in der Weise, daß man an verschiedenen Stellen — und insbesondere etwas unterhalb der Mitte, wo (in Anbetracht der Tatsache, daß das Eindringen des Dampfes wesentlich von oben stattfindet) die Temperatur von 100° zuletzt erreicht wird — Signalthermometer (Wolffhügel[10]) einlegt, die bei Erreichung des gewünschten Wärmegrades einen elektrischen Kontakt schließen und mittels der aus dem Apparat ins Freie geführten Leitungsdrähte ein elektrisches Glockensignal ertönen lassen; ein sehr praktisches Modell ist von F. & M. Lautenschläger angegeben. Früher verwendete man zur Auslösung des Kontaktes leicht schmelzbare Legierungen; doch sind dieselben weniger zuverlässig, da ihr Schmelzpunkt sowohl beim Lagern als insbesondere beim Umschmelzen erhebliche Aenderungen erfahren kann (Wolffhügel[10b]). — Auf dem gleichen Prinzip beruht die von Sticker[11] als Probe gelungener Desinfektion vorgeschlagene Beobachtung der Schmelzung von Phenantren (Schmelzpunkt 98°) und Brenzkatechin (Schmelzpunkt 104°), ersteres für ungespannten Dampf, letzteres für Dampf mit geringem Ueberdruck; auch Kutscher[11a] hatte mit diesen Kontrollröhrchen recht gute Resultate. — Duncker[12] schlug vor, als Indikator für das stattgehabte Eindringen des Dampfes ins Innere der Objekte nicht die Temperatur, sondern die Feuchtigkeit heranzuziehen, ein Prinzip, das theoretisch bei der dominierenden Bedeutung, welche dem Sättigungsgrade des Dampfes für das Gelingen der Desinfektion zukommt, gewiß berechtigt war. Jedoch funktioniert der von Duncker angegebene „Dampffeuchtigkeitsmesser“ (beruhend auf der im Dampf erfolgenden Verkürzung von Darmsaiten, wodurch ein elektrisches Glockensignal ausgelöst wird) nicht zuverlässig; nach den von Sander & Clarenbach[13], Dräer[14] und Dreyer[15] angestellten Nachprüfungen erfolgt die Verkürzung der Saiten in sehr unregelmäßiger Weise, und so kann einerseits das Signal schon bei Temperaturen von 80—85° erfolgen, während andermal bisweilen der bakteriologische Effekt der Desinfektion ein vollkommener ist, aber das Signal ausbleibt.

Nach Feststellung der Eindringungsdauer des Dampfes (gewöhnlich zwischen 30 und 60 Minuten) wird für den Heizer eine Instruktion ausgearbeitet, nach welcher die Bedienung des Apparates zu erfolgen hat. Die zu desinfizierenden Objekte müssen der Einwirkung des Dampfes ausgesetzt bleiben während einer Zeit, welche der Summe der Eindringungsdauer plus etwas 15 bis 20 Minuten für den eigentlichen Desinfektionsprozeß entspricht. Fettig oder ölig beschmutzte Objekte bedürfen einer längeren Eindringungsdauer (Teuscher[16]). Nach Beendigung der Desinfektion findet in den modernen größeren Apparaten noch innerhalb der Desinfektionskammer selbst eine Trocknung der Objekte statt (v. Esmarch[2b]), indem heiße trockene Luft durch den Apparat geblasen wird und damit eine rasche Entfernung einerseits des im Apparat enthaltenen Dampfes, andererseits der in den Objekten abgelagerten geringen Kondenswassermengen stattfindet; doch sind diese letzteren Mengen bei richtigem Betriebe so unbedeutend, daß selbst bei Fehlen einer Trockenvorrichtung schon einfach durch Ausbreiten der desinfizierten Objekte (auf Regalen usw.), eventuell durch Ausschütteln derselben, nahezu der gleiche Zweck er-

reicht werden kann. In den meisten neueren Apparaten sind übrigens auch Vorkehrungen getroffen, um eine Vorwärmung der zu desinfizierenden Objekte im Apparat selbst vor der Dampfdesinfektion vornehmen zu können, — sei es mitetls Durchleiten von heißer Luft, sei es durch den Dampf selbst, der, ehe er in die Desinfektionskammer eintritt, erst einen die letztere mantelförmig umgebenden Raum durchstreift; durch diese Vorwärmung wird einerseits die Dauer der Desinfektion erheblich abgekürzt und andererseits einer übermäßigen Bildung von Kondenswasser vorgebeugt. — Um Wärmeverluste seitens der Desinfektionskammer nach außen hin zu vermeiden, ist dieselbe bei manchen Systemen mit einem Wärmeschutzmantel bekleidet; letzterer kann auch mittelst wollener Decken oder Strohmatten leicht improvisiert werden, wie das insbesondere bei Aufstellung transportabler Apparate im Freien, zumal bei kalter Witterung ratsam ist; auch ist die Aufstellung eines transportablen Apparates an einem möglichst freigelegenen Orte vorzunehmen, damit genügende Zugwirkung für die Feuerung des Dampfkessels vorhanden ist! — Auch läßt sich unter ganz primitiven Verhältnissen ein Dampfdesinfektionsapparat ziemlich leicht improvisieren, vorausgesetzt, daß ein Dampfkessel vorhanden ist (Schiffskessel, Fabrik usw.); als Dampfdesinfektionskammer kann eine Tonne (nach Amundsen & Ustvedt[17] in norwegischen ländlichen Bezirken zur Tuberkulosebekämpfung mit Erfolg angewandt) oder ein gewöhnlicher Holzverschlag (A. Gärtner[18]) dienen; vergl. über Improvisationen von Dampfdesinfektionsapparaten an Bord bei Nocht[24]. In Choleraepidemien kann man sich auch mit Vorteil eines gewöhnlichen Backofens zur trockenen Hitzedesinfektion bedienen (Haasis[19], Bornträger[20]), doch ist mit Rücksicht auf die Schwierigkeit des Eindringens der heißen Luft in die Desinfektionsobjekte auf möglichst lockere Lagerung der letzteren Bedacht zu nehmen und die Desinfektionsdauer auf mindestens 3 Stunden auszudehnen.

Von der Dampfdesinfektion (wenigstens in der bisher üblichen Weise mit gesättigtem Dampf von 100° Siedepunkt) sind auszuschließen alle Pelz-, Leder- und Gummisachen, da sie im Dampf schrumpfen und brüchig werden, — ferner kostbare Stoffe (Samt, Plüsch, gestickte Uniformen, elegante Hüte), da sie an Farbe und Façon verlieren; — sowie Wäsche mit Blut- oder Kotflecken (da diese „einbrennen" und dann dauernd sichtbar bleiben). Betreffs Wäsche vgl. weiter unten (S. 517). Für Pelze, Uniformen, Lederwaren und überhaupt alle Gegenstände, die durch die Einwirkung des gesättigten Dampfes von 100° beschädigt werden würden, hatte Schumburg[1] zunächst die Anwendung heißer Luft von 100° mit 60 Proz. relativer Feuchtigkeit vorgeschlagen — eine Methode, durch die es in der Tat gelingt, die vegetativen Formen der Krankheitserreger binnen 1 Stunde abzutöten, während Sporen am Leben bleiben; vgl. über die ungenügende desinfizierende Wirksamkeit des (durch Luftbeimengung) ungesättigten Dampfes, oben S. 463. Allen Anforderungen genügt dagegen das in den letzten Jahren zu hoher technischer Vollkommenheit ausgebildete kombinierte Verfahren der Desinfektion im Gemisch von Formaldehyd und Wasserdampf bei erniedrigtem Druck; auf Grund der zuerst durch v. Esmarch[2a] gefundenen und später von Kokubo[3a], Herzog[3b] und Hartog[3c] bestätigten Tatsache, daß schon ein geringer Formaldehydzusatz genügt, um die (an sich keineswegs bedeutende) Desinfektionskraft des gesättigten Dampfes von niederer Temperatur (bei erniedrigtem Druck) ganz außerordentlich zu erhöhen, legte Rubner[4a] die Grundsätze für eine rationelle Anwendung dieses kombinierten Verfahrens für die Desinfektionspraxis dar. Der nach diesen Angaben von der Firma F. & M. Lautenschläger (Berlin) konstruierte sog. „Universal-Dampf-Desinfektionsapparat" (Rubner-Apparat) zeichnet sich durch seine universelle Verwendbarkeit (für verschiedene Drucke und Temperaturen, je nach der Empfindlichkeit der zu desinfizierenden Objekte) aus, und teilt — bei vollständiger Schonung selbst der empfindlichsten Objekte — mit den Desinfektionsapparaten alten Systems (mit Verwendung gesättigten Dampfes von 100° und darüber, bei normalem oder etwas erhöhtem Atmosphärendruck) — die Vorzüge zuverlässiger sporizider Wirkung, selbst im Innern infizierte Gegenstände (Christian[4b], Hoffmann[4c], Gins[4d]). Der Rubnersche Universalapparat wird jetzt auch fahrbar hergestellt (Vassel[5e]) und empfiehlt sich in dieser Form insbesondere für ausgedehnte ländliche Distrikte. Feststehende Apparate werden in den verschiedensten Dimensionen hergestellt, bis zu solcher Größe, daß ein ganzer Eisenbahnwagen in der Desinfektionskammer Platz findet; hier einige Notizen über eine solche Anlage in Potsdam (nach Heinze[5a]): Der Apparat leistet die Abtötung von Milzbrandsporen und Wanzen, selbst im Inneren von Kissen, bei einer Temperatur von 55° und bei 6-stündiger Einwirkung des durch Verdampfung 8-proz. Formalin-

lösung erzeugten Gases, wobei eine Desinfektion eines Waggons (die früher bis zu 3000 M. kostete) nur noch auf 645 M. zu stehen kommt und so die Anschaffungskosten des Apparates (79000 M.) sich bald bezahlt machen. — Ueber andere Vakuumdesinfektionsapparate vgl. bei Hartmann[5b] und Mayer & Waldmann[5c]; doch scheint sich der Gubnersche Universalapparat bisher am besten bewährt zu haben. Bei dem auch zur Zimmerdesinfektion angewandten japanischen Verfahren (Uyama, Tzuzuki, Oshida & Madsuda[5d]) und das Formalin in flüssiger, feinst versprühter Form dem Dampfe beigemischt. — Bei allen anderen der gewöhnlichen Dampfdesinfektion unterworfenen Gegenständen lassen sich Beschädigungen bei sachgemäßem Betriebe leicht vermeiden; insbesondere sind die Gegenstände vor direkter Berührung mit den Eisenwänden des Apparates zu bewahren, weil dadurch Rostflecke oder auch starke Durchnässung mit dem an den Wänden sich ansammelnden Kondenswasser bewirkt werden kann; ferner sind Kleidungsstücke so im Apparat aufzuhängen bzw. hinzulegen, daß scharfe Knickungen („Kniffe“) vermieden werden, weil diese sonst auch nach der Dampfeinwirkung dauernd bestehen bleiben; Teppiche sind zu rollen.

In Desinfektionsanstalten mit geordnetem Betriebe sind die Dampföfen am besten so aufzustellen, daß diejenige Seite, auf welcher die infizierten Objekte angefahren und in die Oefen gebracht werden („infizierte oder unreine Seite“), vermittels einer durchgehenden Scheidewand ohne Oeffnungen vollständig von derjenigen Seite getrennt ist, auf der die Ausladung der desinfizierten Objekte aus den Apparaten erfolgt („reine Seite“); nur auf diese Weise wird die Möglichkeit einer Reinfektion der Objekte in der Desinfektionsanstalt selbst vermieden. Die Verständigung zwischen beiden getrennten Abteilungen erfolgt am besten nur durch Sprachrohr oder Telephon, oder auch durch ein in die Trennungswand fest eingelassenes Glasfenster (nicht zum Oeffnen eingerichtet). Jede der beiden Abteilungen hat am besten eigenes Personal und eigene Transportwagen für die Abholung der infizierten bzw. für den Rücktransport der desinfizierten Objekte. Es ist nicht ratsam, dem Publikum den direkten Zutritt zur Desinfektionsanstalt zu gestatten, indem auf diese Weise durch unsachgemäßen Transport infizierter Objekte sehr leicht eine Verstreuung infektiösen Materials stattfinden kann. Das einzig richtige ist vielmehr, den Transport des Desinfektionsgutes (in geschlossenen und mit Sublimatlösung angefeuchteten Säcken) durch geschulte Desinfektoren bewirken zu lassen; dieselben sind am besten in den hygienischen Instituten auszubilden und einer amtlichen Prüfung zu unterziehen; auch während ihrer Tätigkeit sind sie der Aufsicht des beamteten Arztes zu unterstellen. Ueber die Tätigkeit der Desinfektoren in der zu desinfizierenden Wohnung vgl. das nächste Kapitel. In der Desinfektionsanstalt sind auf der unreinen Seite Räumlichkeiten vorzusehen, in denen die Desinfektoren nach beendigter Arbeit den Anzug wechseln und sich waschen, eventuell ein Brausebad nehmen; zweckmäßig sind diese Räumlichkeiten so zu legen, daß sie den einzig möglichen Durchgang von der unreinen zur reinen Abteilung bilden; insbesondere muß diese Einrichtung in Quarantäneanstalten für Pilger- und Auswandererverkehr getroffen werden, in denen nicht nur die Kleider und sonstigen Effekten der unter Quarantäne gestellten Personen, sondern auch diese letzteren selbst (durch Reinigungsbad) einer gründlichen Desinfektion unterworfen werden müssen. In solchen Anstalten ist es auch unumgänglich, auf der „unreinen Seite“ eine Sortierung der seitens der Pilger usw. selbst (regellos und vollständig durcheinander) beigebrachten Effekten vorzunehmen, um die-

selben, je nach ihren verschiedenen Kategorien, verschiedenen Desinfektionsverfahren zu unterwerfen. — Bei gewöhnlichen Desinfektionsanstalten hingegen ist diese Sortierung schon innerhalb der Wohnung selbst vorzunehmen und insbesondere die beschmutzte Wäsche in einem gesonderten Sacke einzuliefern (vgl. weiter unten).

Außer den Dampfdesinfektionsöfen gehören zu jeder ordnungsmäßigen Desinfektionsanstalt noch folgende Einrichtungen:

Behälter von etwa 1 Kubikmeter Inhalt, die mit Sublimatlösung oder Kresolwasser gefüllt sind und zur Desinfektion der stark beschmutzten Wäsche dienen, da letztere (vgl. oben S. 515) bei der Dampfdesinfektion beschädigt würde. Noch zweckmäßiger lassen sich diese Behälter durch den Rietschel & Hennebergschen Wäschedesinfektionsapparat ersetzen, in dem die beschmutzte Wäsche in heißer Karbolseifenlösung gleichzeitig gereinigt und desinfiziert wird; die Erwärmung der Flüssigkeit erfolgt mittels Dampfschlange, wobei durch automatische Reguliervorrichtungen ein Ansteigen der Temperatur über 97° und somit das Einbrennen der Flecke verhütet wird. Vgl. Literatur und Vergleich der verschiedenen Methoden zur Wäschedesinfektion bei Förster[21].

Für oberflächlich infizierte Wäschestücke ist auch schon die gewöhnliche Anwendung des heißen Bügeleisens eine praktisch brauchbare Desinfektion (Svehla[21a]).

Zweckmäßig ist ferner die Einrichtung eines Verbrennungsofens, z. B. nach dem von Keidel[22] angegebenen Modell, für Tierkadaver, Abfälle usw. — Die zum Transport der Objekte dienenden Transportwagen müssen mit Oelfarbe gestrichen oder mit Blech ausgeschlagen sein, um mit desinfizierenden Flüssigkeiten leicht abgewaschen werden zu können.

Die Desinfektionsanstalt umfaßt ferner Stallungen, Magazine (in denen sowohl die chemischen Desinfizienten als auch die Apparate und Utensilien für die Formalindesinfektion usw. vorrätig gehalten werden) und Bureau.

Ueber Einrichtung und Betrieb von Desinfektionsanstalten vgl. bei Pfuhl[23].

Literatur.

1. Schumburg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, 167, **1902**.
2a. v. Esmarch, Hyg. Rundschau, **1902**.
2b. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 3, 342, **1887**.
2c. — Ebenda, Bd. 4, 398, **1888**.
3. Frosch & Clarenbach, Zeitschr. f. Hyg., Bd. '9, 183, **1890**.
3a. Kokubo, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, Nr. 3.
3b. Herzog, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, Nr. 2, **1903**.
3c. Hartog, Inaug.-Diss. Marburg **1905**.
4. Schmidtmann, Deutsche Viertelj. f. öffentl. Gesundheitspfl., Bd. 27, 169, **1895**.
4a. Rubner, Arch. f. Hyg., Bd. 56, Nr. 3, **1906**.
4b. Christian, Hyg. Rundschau, **1909**, Nr. 5.
4c. Hoffmann, Med. Klin., **1909**, Nr. 17.
4d. Gins, Desinf., Bd. 3, Nr. 8, **1910**.
5. Overbeck & de Meyer, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 4, Nr. 5 u. 11, **1888**.
5a. Heinze, Desinf., Bd. 3, Nr. 9.
5b. Hartmann, Gesundh.-Ing., **1911**, S. 428.
5c. Mayer & Waldmann, Ebenda, Nr. 19.
5d. Uyama, Tzuzuki, Oshida & Matsuda, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 58, 465, **1908**.
5e. Vassel, Desinf., Bd. 3, Nr. 11, **1910**.
6. Gruber, Gesundh.-Ing., **1888**, Nr. 9.
7. Soyka, Prager med. Wochenschr., **1888**, Nr. 15/16.
8. Proskauer & Conradi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 134, **1902**.
9. Rubner, Hyg. Rundschau, **1899**.
10a. Wolffhügel, Tagebl. d. 59. Versamml. deutscher Naturf. u. Aerzte, 1886, S. 433; Gesundh.-Ing., **1887**, Nr. 1.
10b. — Hyg. Rundschau, **1897**, S. 1212.

11. Sticker, Centralbl. f. Gynäkol., **1899**, Nr. 49.
11a. Kutscher, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 18.
12. Duncker, Ueber das Eindringen des Wasserdampfes in die Desinfektionsobjekte, 3. Aufl., Leipzig **1882**; ref. Baumgartens Jahresber., **1892**, S. 643.
13. Sander & Clarenbach, Gesundh.-Ing., **1893**, Nr. 20.
14. Dräer, Hyg. Rundschau, **1894**, Nr. 5.
15. Dreyer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22, 314, **1896**.
16. Teuscher, Ebenda, Bd. 9, 492, **1891**.
17. Amundsen & Uvstedt, ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, S. 809.
18. Gärtner, A., Die Verhütung der Uebertragung und Verbreitung ansteckender Krankheiten in Penzold & Stintzings Handbuch d. Therapie innerer Krankheiten, Bd. 1, Jena, G. Fischer, **1902**.
19. Haasis, Deutsche med. Wochenschr., **1892**, Nr. 38.
20. Bornträger, Ebenda, Nr. 40.
21. Förster, Hyg. Rundschau, **1900**, Nr. 11.
21a. Svehla, Arch. f. Hyg., Bd. 70, 373, **1909**.
22. Keidel, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 23, 466, **1898**.
23. Pfuhl, E., Desinfektionsanstalten und Desinfektionsapparate, in Behring, Die Bekämpfung der Infektionskrankheiten, Hyg. Teil. Leipzig, G. Thieme, **1894**.
24. Nocht, Ueber Schiffsdesinfektion, ebenda.

II. Wohnungsdesinfektion.

Das Ziel der Wohnungsdesinfektion ist die Unschädlichmachung der in der unmittelbaren Umgebung des Infektionskranken (Wohnung, Kleidung, Gebrauchsgegenstände) seitens des letzteren verstreuten Infektionserreger. Zwar wird man sich unter allen Umständen bemühen, schon während der Krankheitsdauer die Verstreuung infektiösen Materials möglichst zu verhüten, vielmehr das letztere, wenn möglich, schon am Orte und im Augenblick seiner Entstehung unschädlich zu machen (vgl. über die Maßnahmen im Krankenzimmer Abschnitt „Allg. Prophylaxe“ S. 405); doch kann die Isolierung des Patienten erst dann aufgehoben und seine Wohnung wieder zum freien Verkehr zugelassen werden, wenn eine gründliche „Schlußdesinfektion“ stattgefunden hat.

Bei Infektionskrankheiten mit überaus chronischem Verlauf (Tuberkulose, Lepra, Trachom) tritt naturgemäß die Bedeutung einer solchen Schlußdesinfektion relativ zurück gegenüber den Maßnahmen während des Krankheitsverlaufes; immerhin ist sie auch hier stets zu vollziehen, sobald durch Erledigung des Falles (sei es durch Tod, Transport ins Hospital, Wohnungswechsel oder Genesung) die Produktion infektiösen Materials in den betr. Räumlichkeiten aufhört. Desto größer ist die Bedeutung der Wohnungsdesinfektion bei akuten Infektionskrankheiten, wo während der Krankheitsdauer häufig eine ganz massenhafte Ausscheidung von Infektionserregern erfolgt war; die einzige prinzipielle Schwierigkeit, die sich hier erhebt, liegt darin, daß die klinische Genesung des Krankheitsfalles und das Aufhören seiner Infektiosität oft durchaus nicht zusammenfallen, vielmehr nach manchen Krankheiten die Erreger noch lange Zeit seitens des Rekonvaleszenten in virulentem Zustand ausgeschieden werden.

Die theoretische Forderung, daß solche latente Fälle bis zur Erreichung der durch bakteriologische Untersuchung festzustellenden Nichtinfektiosität gerade so wie wirkliche klinische Erkrankungsfälle isoliert werden müssen und ihre Ausscheidungen zu desinfizieren seien, ist zwar für exotische Seuchen (Cholera und Pest) in vollem Umfange allgemein durchführbar, schwierig dagegen für Diphtherie und Abdominaltyphus. In solchen Fällen wird man die Schlußdesinfektion an demjenigen Zeitpunkte vornehmen, an dem die massenhafte Ausscheidung von Infektionserregern, wie sie während des klinischen Prozesses bestand, aufgehört hat, um dem (quantitativ in seiner Infektiosität ja meist viel beschränkteren) latenten Prozesse Platz zu machen.

Die Frage, **was** und **wie** im gegebenen Falle zu **desinfizieren** sei, hat eine rationelle Lösung erst in den letzten Jahren gefunden, nachdem man gelernt hatte, im einzelnen Falle individualisierend, je nach der Art der vorliegenden Infektionskrankheit, sowie auch mit Berücksichtigung der äußeren Verhältnisse, vorzugehen. Früher wurde vielfach in recht schematischer Weise „darauflos" desinfiziert, wodurch eine Menge unnützer Plackereien und Sachbeschädigungen verursacht wurde und damit natürlich das ganze Verfahren außerordentlich unpopulär, ja in den Augen einsichtiger Aerzte geradezu diskreditiert werden mußte. Für die neuere Gestaltung des Wohnungsdesinfektionswesens sind insbesondere die Arbeiten Flügges und seiner Schüler bahnbrechend geworden, und zwar in zweifacher Hinsicht; einmal verdanken wir erst Flügge[1] die richtige Erkenntnis der Bedeutung der Luft als Infektionsträger, wonach für eine ganze Reihe von Infektionskrankheiten frühere übertriebene Vorstellungen über ubiquitäre Verbreitung des Ansteckungsstoffes im Krankenzimmer und dementsprechend ebenso übertriebene Desinfektionsmaßregeln wesentlich eingeschränkt werden konnten; andererseits erlaubt die von Flügge[2] geschaffene „Breslauer Methode" der Formalindesinfektion (vgl. oben S. 497 ff) — in vorteilhaftem Gegensatz zu den früheren komplizierten und nachgewiesenermaßen **unsicheren** Methoden (Flügge[2], Silberschmidt[25]) — eine einfache und zuverlässige, sozusagen automatisch sich vollziehende, Wohnungsdesinfektion, bei der man viel weniger als ehedem auf die (schwierig zu kontrollierende und leicht ermüdende) Sorgfalt der Desinfektoren angewiesen ist und bei der insbesondere das vom Publikum als überaus lästig angesehene Ausräumen der Wohnung und Transport der Gegenstände nach der Desinfektionsanstalt ganz vermieden oder doch auf ein viel geringeres Maß eingeschränkt wird; mit Recht sagt Flügge, daß damit in der Wohnungsdesinfektion ein gewaltiger Schritt vorwärts getan worden ist. — Für manche Infektionskrankheiten kommt die Wohnungsdesinfektion überhaupt nicht in Betracht, sei es, weil der Infektionsstoff gar nicht nach außen abgeschieden wird [Malaria, Tetanus*)] oder weil derselbe in der Außenwelt spontan rasch zugrunde geht (Lues, Gonorrhöe); aus letzterem Grunde ist z. B. auch bei Influenza in den meisten Fällen die Wohnungdesinfektion entbehrlich.

Die anderen Desinfektionskrankheiten lassen sich (im wesentlichen der von Flügge[2] gegebenen Einteilung folgend) betreffs des für die Wohnungsdesinfektion zu wählenden Vorgehens in drei Gruppen unterbringen:

1) Infektionskrankheiten, bei denen (wegen der Uebertragung der Erreger durch die Luft) eine **ubiquitäre Verbreitung des Ansteckungsstoffes im ganzen Krankenzimmer** angenommen werden muß, dabei jedoch andererseits (mit Rücksicht auf die Art der ansteckenden Ausscheidungsprodukte) **tieferes Eindringen in die Objekte als ausgeschlossen** gelten kann. Hierher gehören Scharlach, Masern, Keuchhusten, Influenza, Diphtherie, Cerebrospinalmeningitis. Für die Krankheiten dieser Gruppe genügt Formalindesinfektion und ist von Dampfdesinfektion abzusehen.

*) Bei unkomplizierter Beulenpest wird zwar auch seitens des Erkrankten kein infektiöses Material ausgeschieden; doch ist hier die Wohnungsdesinfektion wegen des Vorhandenseins der seitens der Ratten ausgestreuten Infektionserreger geboten.

2) Infektionskrankheiten, bei denen einerseits (teils wegen Luftinfektion, teils wegen Beteiligung von Ungeziefer, Fliegen oder Ratten) ubiquitäre Verbreitung des Infektionsstoffes, andererseits aber (wegen Vorhandenseins reichlicher flüssiger Abgänge oder wegen Ungeziefer) auch gleichzeitig Infektion des Inneren poröser Objekte angenommen werden muß. Hierher gehören: Tuberkulose, Lepra, Pocken, Pest, Abdominaltyphus, septische Erkrankungen, Flecktyphus, Recurrens. Für diese Krankheiten ist selbstverständlich in erster Linie (wie bei der vorigen Gruppe) die Formalindesinfektion anzuwenden; außerdem aber sind Matratzen und Bettzeug (sowie andere voluminöse Objekte, die nicht mit desinfizierenden Lösungen durchnäßt werden dürfen) im Dampfofen zu desinfizieren.

3) Infektionskrankheiten, bei denen (aus genannten Gründen) zwar Tiefeninfektion der Objekte vorhanden ist, wo aber eine ubiquitäre Ausstreuung des Ansteckungsstoffes durch die Luft als ausgeschlossen gelten kann, und wo demnach von Formalindesinfektion des Raumes vollständig abgesehen werden darf und nur die der Berührung mit dem Kranken ausgesetzt gewesenen Gegenstände (Bettzeug, Wäsche, Eß- und Trinkgeschirr, Abort) mittels chemischer desinfizierender Lösungen behandelt zu werden brauchen. Dies gilt für Cholera und Ruhr. Auch für leerstehende Phthisikerwohnungen ist die Formalindesinfektion entbehrlich (Kirstein [5a]) und genügt Abreiben aller infektionsverdächtigen Teile, insbesondere des Fußbodens, mit 5-prom. Sublimatlösung mit nachfolgender gründlicher Reinigung mit heißem Wasser und Seife. — Selbstverständlich müssen solche chemische Desinfektionsmittel auch bei den Krankheiten der ersten und zweiten Gruppe als notwendige Ergänzung der Formalindesinfektion für alle die Objekte herangezogen werden, denen gegenüber das Formaldehydgas (wegen seiner mangelnden Eindringungsfähigkeit) machtlos ist (z. B. angetrocknete dicke Sputumkrusten, verschmutzte Fußbodenritzen, warme Wandteile, Ofenrohre usw.); diese Notwendigkeit ist auch stets von Flügge selbst betont worden. Für die Praxis kommen als Desinfektionslösungen fast ausschließlich Sublimat- und Kresolseifenlösung in Betracht, außerdem Kalkmilch und Chlorkalk für Latrinendesinfektion.

Natürlich wird man sich nicht sklavisch an diese Einteilung binden, sondern im gegebenen Falle mit offenem Blick für die äußeren Verhältnisse handeln. So wird man z. B. in einem Scharlachfalle gegenüber etwa vorhandenen mit Dejekten durchtränkten Matratzen sich nicht mit der Formalindesinfektion begnügen, sondern dieselben dem Dampfofen überantworten; umgekehrt ist bei Abdominaltyphus und auch bei Diphtherie die Formalindesinfektion oft überflüssig, nämlich dann, wenn nach Maßgabe der ganzen Sachlage (geräumiges Krankenzimmer, stattgehabte sorgfältige Ueberwachung des Patienten und sofortige Desinfektion seiner Abgänge, Fehlen stärkeren Hustens bei Diphtherie) angenommen werden darf, daß in dem betreffenden Falle keine unkontrollierbare Ausstreuung infektiösen Materials stattgefunden hat, sondern der Ansteckungsstoff nur an der unmittelbaren Umgebung des Krankenbettes haftet.

Da wo eine Formaldehyddesinfektion nicht ausführbar ist — sei es mangels der erforderlichen Apparate, sei es wegen der Unmöglichkeit einer ausreichenden Abdichtung der Wohnung (letzteres besonders bei der leichten Bauart in den Tropen) — muß man auf die frühere Methode der Wohnungsdesinfektion zurückgreifen.

Dieselbe besteht darin, daß alle als infiziert anzusehenden Betten und Kleidungsstücke dem Dampfofen überwiesen werden, während Wäsche, Pelz- und Ledersachen, Fußboden und Holzteile mit Sublimatlösung desinfiziert, polierte Möbel mit trockenem Tuch scharf abgerieben werden. Die zur Desinfektion des Fußbodens und der sonstigen als infiziert anzusehenden Holzteile verwendete Sublimatlösung muß, wenn man sicher gehen will, eine Konzentration von 5—10 Prom. haben und wenn möglich in erwärmtem Zustande angewendet werden (OTTOLENGHI[3], ABBA & RONDELLI[9a]); die von einigen Seiten geäußerte Befürchtung der Möglichkeit einer Sublimatvergiftung durch Inhalation seitens der Bewohner der solchergestalt desinfizierten Räumlichkeiten besteht nicht zu Recht, da BERTARELLI[4] selbst nach viertelstündiger energischer Anwendung eines Sprays von 5-prozentiger (!) Sublimatlösung schon eine Stunde nachher in der Luft des betreffenden Raumes keine Spur Sublimat mehr nachzuweisen vermochte. SIMON[4a] empfiehlt als sehr wirksames und zweckmäßiges Desinficiens für Fußböden und Holzteile die auf über 60° erwärmte 2-proz. Sodalösung, die z. B. Tuberkelbacillen binnen 5 Minuten abtötet.

Wertlose Gegenstände sowie Nahrungsreste werden verbrannt; dagegen darf das nicht mit etwa vorgefundenen Arzneien geschehen, da unter denselben explosive Körper (Aether, chlorsaures Kali) sein können; Arzneien sind in den Abort zu schütten. Die Desinfektion der Wände erfolgte nach dem alten System der Wohnungsdesinfektion meist durch Abreiben mit Brot (welch letzteres nach Gebrauch zu verbrennen) (ESMARCH[5]). Ferner wurden zu diesem Zwecke schon von GUTTMANN & MERKE[6] Sprayapparate vorgeschlagen (mit Anwendung 1-prom. Sublimatlösung); doch müssen diese Apparate, um wirksam zu sein, einen sehr feinen und gleichmäßigen Spray liefern, so daß das Desinficiens in Form feinster Tröpfchen in alle Unebenheiten und Ritzen einzudringen vermag (TONZIG[7]); immerhin wird in neuerer Zeit mehrfach über recht günstige Erfolge mit solchen (leicht zu bedienenden) Sprayapparaten berichtet (P. REILLE[8], KISTER & MATTHES[9], ABBA & RONDELLI[9a]), und auch Verfasser sah dieselben in Alexandrien sich ausgezeichnet bewähren. — Mit Oelfarbe gestrichene Wände lassen sich leicht und ohne Beschädigung mit desinfizierenden Lösungen abwaschen; für mit Kalk getünchte Wände ist die beste Desinfektion ein neuer Anstrich mit frischer Kalkmilch (der auch Farbe beigemengt werden kann).

In den letzten Jahren ist es der Technik gelungen, Anstrichfarben von ziemlich starkem desinfektorischen Wert (DEYCKE[10], HEIMES[11], RAPP[12], BOSCO[13], JACOBITZ[14], BROCHNIOWSKY[11], HUHS[15a]) selbst gegenüber Tuberkelbacillen in Sputum (RABINOWITSCH[16], XYLANDER[16a], WEISS[16b]) herzustellen; besonders wirksam erwiesen sich gewisse mit Porzellan-Email-Farben hergestellte Anstriche, auf denen Cholera-, Typhus-, Diphtheriebacillen und Eiterkokken schon binnen 4—12 Stunden, tuberkulöses Sputum binnen 4 Tagen seine Infektionsfähigkeit einbüßte. Die Wirkung beruht darauf, daß der als Bindemittel der genannten Farbenanstriche verwendete Leinölfirnis an Luft durch langsame Oxydation flüchtige Säuren und Aldehyde von hoher Desinfektionskraft (darunter Akrolein, Formaldehyd und Ameisensäure) entwickelt (RAPP[13b], JACOBITZ[14], GHIGLIONE[16c]), daneben mögen auch die physikalischen Eigenschaften der betreffenden Farbe eine Rolle spielen (DEYCKE[10], BOSCO[13]). Praktisch besonders wichtig ist, daß die desinfizierende Wirksamkeit dieser Anstrichfarben noch nach Wochen und Monaten ungeschwächt fortbesteht (JACOBITZ, RABINOWITSCH) und daß dieselben die Einwirkung der gebräuchlichen Desinfektionsmittel (Sublimat, Karbol, Formalin) anstandslos vertragen. Solche

desinfizierende Wandanstriche eignen sich daher für solche Räumlichkeiten, die einerseits häufigen Berührungen mit Infektionsstoffen ausgesetzt sind und in denen es andererseits auf möglichst sichere Unschädlichmachung der verstreuten Keime ankommt (z. B. Operations- und Krankensäle, Heilstätten usw.). Doch fand Saltykow[17] nicht immer eine zuverlässige Desinfektionswirkung der Porzellan-Emailfarbe; auch ist nach Hüne[17a] die vorhandene desinfizierende Wirksamkeit nicht von langer Dauer. Hiernach können die sog. desinfizierenden Wandanstriche nie die Desinfektion mittels der gewöhnlichen Methoden entbehrlich machen.

Auch unter ganz primitiven Verhältnissen (z. B. in unzivilisierten Ländern) ist eine praktisch für die Zwecke der Seuchenbekämpfung ausreichende Wohnungsdesinfektion mit den einfachsten Mitteln möglich: Tünchung der Wohnräume mit Kalkmilch, Einlegen der infizierten Wäsche in Sublimatlösung, Verbrennen aller wertlosen Gegenstände (bzw. Ersatz von Strohmatten u. dgl.), mehrtägige Besonnung von Kleidern und Möbeln.

Ueberhaupt kommt es gerade bei der Wohnungsdesinfektion nicht nur darauf an, was getan wird, sondern vor allem, wie die Ausführung erfolgt. Für Erreichung einer zuverlässigen Desinfektion ist vor allem ein geschultes Personal nötig (vgl. oben S. 516); hat man einmal einen Stamm gut ausgebildeter Desinfektoren, so kann jeder einzelne unter ihnen eventuell bei plötzlicher Vergrößerung des Betriebes in Epidemiezeiten leicht eine Anzahl anderer Leute so weit anlernen, daß sie unter seiner Aufsicht richtig zu arbeiten vermögen. Außerdem unterstehen die Desinfektoren selbstverständlich der Aufsicht des beamteten Arztes. Die Desinfektoren müssen mit einer zweckentsprechenden Dienstinstruktion sowie mit einem Verzeichnis der für jede Desinfektion mitzuführenden Gegenstände versehen sein (vgl. z. B. bei Flügge[2] S. 580 die für Breslau geltende Dienstordnung, sowie Kirsteins[17] „Leitfaden für Desinfektoren in Frage und Antwort", Berlin [Springer], 2. Aufl. 1905).

Diese Dienstinstruktion enthält in erster Linie natürlich die technischen Anweisungen über die Handhabung der verschiedenen Desinfektionsmittel und -methoden (vgl. Einzelheiten und Tabelle betr. Formaldehyddesinfektion oben S. 498 f.); ferner müssen Bestimmungen vorgesehen sein, um eine Weiterverbreitung des Ansteckungsstoffes gelegentlich der Ausführung der Desinfektionsmaßnahmen auf dritte Personen und auf die Desinfektoren selbst zu verhüten und endlich allen Sachbeschädigungen und Reklamationen nach Möglichkeit vorzubeugen. Um eine Ausstreuung von Infektionsmaterial zu verhüten, ist streng darauf zu achten, daß der Transport infizierter Objekte nach der Desinfektionsanstalt stets unter gehöriger Verpackung (in mit Sublimat getränkten Säcken), sowie auf direktem Wege erfolgt, ohne daß die Desinfektionskolonne dabei zugleich andere Wohnungen berührt oder wohl gar im Wirtshaus einkehrt oder öffentliche Fuhrwerke benutzt! Der Ordnung wegen ist von allen nach der Desinfektionsanstalt zu transportierenden Sachen während des Verpackens im Beisein des Besitzers ein doppeltes Verzeichnis anzufertigen, von dem ein Exemplar dem Inhaber der Wohnung, das andere der Desinfektionsanstalt zu übergeben ist. Zum Schutz der Desinfektoren gegen Infektion dienen folgende Maßnahmen: Die Leute haben während der Arbeit über ihrer Kleidung einen leinenen Arbeitsanzug (auch Mütze und Leinwandstiefel) sowie einen vor den Mund festgebundenen Schwamm zu tragen; Anzug und Schwamm sind vor Betreten des infizierten Raumes anund erst nach völlig beendeter Arbeit in demselben abzulegen; die Desinfektion des Arbeitsanzuges erfolgt entweder (bei Formaldehyddesinfektion) in dem zu behandelnden Raum selbst — oder derselbe wird mit den für den Dampfofen bestimmten Sachen zusammengepackt. Staubentwickelung während der Arbeit ist tunlichst zu vermeiden. Handelt es sich um einen außerordentlich infektiösen Krankheitsfall (Lungenpest, Pocken), so kann vor Betreten des Raumes bereits vermittelst Einleiten von Formaldehyddampf von außen durch das Schlüsselloch der größte Teil der vorhandenen Infektionserreger unschädlich gemacht und erst dann die nötigen Manipulationen in dem Raum betreffs einer vollständigen Desinfektion lege artis unternommen werden. Selbstverständlich darf der Desinfektor während seiner Arbeit nicht essen und trinken; nach beendeter Arbeit

hat er Gesicht und Hände, sowie Haupt- und Barthaar gründlich mit Sublimat zu waschen.

Die Wohnungsdesinfektion sollte für alle gemeingefährlichen Infektionskrankheiten (inkl. Fälle von offener Tuberkulose) obligatorisch und selbstverständlich gebührenfrei sein. Der jetzige Zustand, wonach für jede Desinfektion ziemlich erhebliche Gebühren zu zahlen sind und die Befreiung von der Zahlung derselben im Unvermögensfalle allzusehr den Charakter einer Armenunterstützung trägt, ist der Sache schädlich und führt vielfach zu dem Bestreben, die Fälle von ansteckenden Krankheiten zu verheimlichen, um die Desinfektion zu umgehen; dadurch wird aber gerade das Gegenteil von dem erreicht, was man erstrebte.

In der Ausführung begegnet die Wohnungsdesinfektion auch jetzt noch gewissen Schwierigkeiten, insbesondere in der Wohnung der Armen und auf dem Lande; um nur einen Punkt hervorzuheben, so ist es oft eine schwierige Frage, wo sich in denjenigen (leider nur allzu häufigen) Fällen, in denen die ganze Wohnung nur aus einem einzigen Zimmer besteht, die Familie während der (oft mehrere Stunden beanspruchenden) Desinfektion ihres einzigen Wohnraumes aufhalten soll. Das erste (und bei exotischen Seuchen unbedingt anzuwendende) Verfahren ist selbstverständlich, die Familie während der Desinfektion zu evakuieren und provisorisch in einem Observationskamp, Krankenhaus oder (wie das nach Pfuhl[18] in Berlin üblich) im Asyl für Obdachlose unterzubringen; dieses Verfahren ist auch das einzige, welches gleichzeitig eine Desinfektion der (gewiß oft infizierten) Kleider ermöglicht, welche die Leute auf dem Leibe tragen, sowie endlich eine Körperdesinfektion durch Bad.

Trotz der Schwierigkeiten, welche einer vollkommenen Ausführung der Wohnungsdesinfektion noch vielfach entgegenstehen, darf man sich nicht entmutigen lassen; die günstigen Erfolge derselben in der Praxis beweisen am besten, daß die Wohnungsdesinfektion neben der Isolierung während der Krankheit unsere wichtigste Waffe im Kampfe gegen die Seuchen darstellt.

Anhang.

Unter den Gebrauchsgegenständen (vgl. auch das nächste Kapitel) machen die Bücher am meisten Schwierigkeiten; Lion[19] empfiehlt Formalindesinfektion, doch hatte v. Schab[20] hierbei teilweise ungenügende Resultate. Die gewöhnliche Desinfektion ist zwar nach Petruschky[21] und Krausz[22] auch für Bücher und Akten ein durchaus sicheres Verfahren, wobei jedoch Ledereinbände und geklebte Flächen erheblich leiden; Tintenschrift verblaßt nicht.

Ein schonendes und für vegetative Formen (bei 24—48-stündiger Einwirkung selbst für Tuberkelbacillen) wirksames Verfahren, besteht in der Einwirkung feuchter heißer Luft, von etwa 75—80° Wärme und 30—40 Proz. relativer Feuchtigkeit (Mosebach[28], Findel[28a], Ballner[29], Xylander[16a]). Noch wirksamer, auch gegenüber Sporen, und ebenso schonend, ist die Desinfektion im Formaldehydwasserdampf (Rubner-Apparat); vgl. bei Glaser[30], Trautmann[31], Sobernheim & Seligmann[32], Berlioz[33], Desfosses[34]; letztere beiden Autoren konnten den Formaldehyd auch durch Aethylaldehyd ersetzen. Gärtner[35] endlich empfiehlt zu gleichem Zweck ein Gemisch von Alkohol- und Wasserdampf (zu gleichen Teilen) bei etwa 55° und schuf einen speziellen Apparat für die praktische Anwendung im großen; in diesem Apparat können binnen 10 Stunden bis zu 4000 Bücher desinfiziert werden.

Die Desinfektion öffentlicher Fuhrwerke (Droschken, Krankenwagen, Eisenbahn- und Tramwagen), die dem Transport von Infektionskranken

gedient haben, erfolgt unter sinngemäßer Anwendung der für die Wohnungsdesinfektion angegebenen Regeln; Boden und Trittbretter, sowie Lederpolster werden mit Sublimat (oder Kresolseifenlösung) gewaschen, Vorhänge, Teppiche, Polster im Dampfofen desinfiziert; vgl. auch in der „Allgemeinen Prophylaxe". Vortreffliche Resultate hatte schon Reichenbach[26] mit der Formalindesinfektion von Eisenbahnwagen erzielt; Schwierigkeiten ergaben sich nur bei Vorhandensein von Polstern, wegen mangelnder Tiefenwirkung. Das sicherste und schonendste Verfahren ist auch hier die Desinfektion im Rubnerschen Universalapparat mit Formaldehyd und Wasserdampf bei erniedrigtem Druck.

Die Schiffsdesinfektion bietet gewisse ganz eigenartige Verhältnisse, die hier nur angedeutet werden können; betr. aller Einzelheiten sei auf die umfassende und autoritative Darstellung Nochts[23] verwiesen. In manchen Fällen wird es sich ja nur um Desinfektion einzelner Wohn- und Schlafräume handeln, die dann nach den allgemeinen Regeln ohne Schwierigkeiten vollzogen werden; auch die Formalindesinfektion ist hierzu schon in größtem Maßstabe mit praktisch gutem Erfolge angewandt worden (Montizambert[27]); — Schwierigkeiten eigener Art bietet dagegen die insbesondere zur Abwehr der Cholera in Betracht kommende Desinfektion des Bilschwassers (d. h. des im untersten Schiffsraum angesammelten Schmutzwassers, das teils aus den Abwässern des Schiffes selbst stammt, teils von außen (verseuchtes Hafenwasser) aufgenommen wird und in beiden Beziehungen natürlich infektionsverdächtig ist; letzteres gilt auch von dem in verseuchten Häfen eingenommenen Wasserballast. Eine rationelle Desinfektion des Bilsch- und Ballastwassers erfordert vor allem genaue Kenntnis der (oft sehr komplizierten und auf Schiffen verschiedener Bauart ganz verschieden gestalteten) untersten Räume des Schiffes und ihrer Zugänglichkeit (vgl. bei Nocht, S. 476 ff.); im gegebenen Falle verständigt man sich über das einzuschlagende Verfahren vorher mit dem Schiffsingenieur. Zur Desinfektion des Bilschwassers verwendet man entweder Sublimat, oder nach Nocht besser Kalkmilch; hierbei muß ein Kalkgehalt von 0,5 Proz. des zu desinfizierenden Wassers erreicht werden, was sich durch starke alkalische Reaktionen (auf rotes Lackmuspapier) kundgibt. — Bei der Desinfektion pestinfizierter oder auch nur pestverdächtiger Schiffe ist eine möglichst vollständige Vertilgung der Schiffsratten die Hauptsache, vermittelst des von Nocht & Giemsa[24] ausgearbeiteten und mit bestem Erfolg geprüften Verfahrens der Einleitung von Generatorgas in die unteren Räume des Schiffes; vgl. betr. Einzelheiten sowie betr. des zum gleichen Zwecke empfohlenen Clayton-Gases (im wesentlichen aus schwefligen Säuren bestehend) im Abschnitt „Pest" dieses Handbuches.

Literatur.

1. Flügge, C., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 179, **1897**; Bd. 30, 107, **1899**; Bd. 38, S. 1, **1901**.
2. — Ebenda, Bd. 29, 276, **1898**; Klin. Jahrb., Bd. 7, **1900**; „Die Wohnungsdesinfektion durch Formaldehyd", Jena **1900**; „Grundriß d. Hyg.", 5. Aufl., Leipzig (Veit), **1902**, S. 568 ff.
3. Ottolenghi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, **1901**; „Desinfektion", Bd. 4, Nr. 2/3, **1911**.
4. Bertarelli, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, Nr. 3, **1903**.
4a. Simon, Ebenda, Bd. 43, **1904**.
5. v. Esmarch, Ebenda, Bd. 2, 491, **1887**.
5a. Kirstein, „Desinfektion", Bd. 3, Nr. 5, **1910**.
6. Guttmann & Merke, Virch. Arch., Bd. 107, 459, **1887**.
7. Tonzig, Hyg. Rundschau, **1902**, Nr. 16.
8. Reille, P., Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale, 3. sér., T. 45, **1901**.
9. Kister & Matthes, Gesundh.-Ing., **1903**, Nr. 7.
9a. Abba & Rondelli, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 33, Nr. 10, **1903**.
10. Deycke, Ebenda, Bd. 23, Nr. 24, **1897**.
11. Heimes, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 11.
13. Rapp, Apotheker-Ztg., **1901**, Nr. 86; Arch. f. Hyg., Bd. 47, 291, **1903**.
14. Bosco, zit. nach Jacobitz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 70, **1901**.
15. Brochniowsky, Diss. Petersburg **1901**; Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, 136.
15a. Huhs, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56, Nr. 3, **1907**.
16. Rabinowitsch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 529, **1902**.

16a. Xylander, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 29, Nr. 2, **1908**; Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 104.
16b. Weiss, „Desinfektion“, Bd. 2, Nr. 6, **1909**.
16c. Ghiglione, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 35, Nr. 1, **1903**.
17. Saltykow, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, Nr. 3, **1909**.
17a. Hüne, Ebenda, Bd. 69, Nr. 2, **1911**.
17b. Kirstein, F., „Leitfaden für Desinfektoren in Frage und Antwort“, Berlin (Springer), **1901**.
18. Pfuhl, „Desinfektionsanstalten und Desinfektionsapparate“ in Behring, „Die Bekämpfung der Infektionskrankh.“, Hyg. Teil, Leipzig (G. Thieme), **1894**.
19. Lion, Diss. Würzburg; Ref. Hyg. Rundschau, **1897**, Nr. 6.
20. v. Schab, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 21, Nr. 4, **1897**.
21. Petruschky, Gesundheit, Bd. 24, Nr. 2, **1899**.
22. Krausz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 241, **1901**.
23. Nocht, „Ueber Schiffsdesinfektion“ in Behrings Handbuch, zit. nach 18, **1894**.
24. Nocht & Giemsa, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1903**.
25. Silberschmidt, Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1898**, Nr. 7.
26. Reichenbach, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 428, **1902**.
27. Montizambert, ref. Hyg. Rundschau, **1900**, Nr. 21.
28. Mosebach, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 485.
28a. Findel, Ebenda, Bd. 57, Nr. 1, **1907**.
29. Ballner, „Ueber die Desinfektion von Büchern .... mittelst feuchter heißer Luft“. Wien (Deuticke), **1907**.
30. Glaser, „Das österreich. Sanitätswesen“, **1907**, Nr. 28, Beilage; Ref. Gesundh.-Ing., **1908**, Nr. 4.
31. Trautmann, Zeitschr. f. Tub., Bd. 10, Nr. 6, **1907**.
32. Sobernheim & Seligmann, „Desinfektion“, Bd. 3, Nr. 11, **1910**.
33. Berlioz, Compt. rend. soc. Biol., Paris **1908**.
34. Desfosses, Presse méd., **1909**, Nr. 53.
35. Gärtner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, Nr. 1, **1908**.

III. Desinfektion menschlicher und tierischer Exkrete und Abfallstoffe.

Ueber die Desinfektion krankhafter Se- und Exkrete, sowie der damit verunreinigten Gegenstände ist bereits an verschiedenen Stellen der „Allgemeinen Prophylaxe“ verhandelt werden; vergl. S. 470.

Besondere Schwierigkeiten bietet die Desinfektion des tuberkulösen Sputums: chemische Desinfizientien dringen, wenn nicht eine (in praxi meist unausführbare) energische Durchmischung stattgefunden hat, in die zähen Ballen des Auswurfs nur sehr langsam ein und sind daher erst bei Anwendung starker Lösungen und bei langer Anwendungsdauer zuverlässig.

Sublimat wirkt in Lösung von 5 Prom. (bei Anwendung der zehnfachen Menge, im Verhältnis der zu desinfizierenden Menge des Auswurfs) erst nach $1^1/_2$ Stunden (Steinitz[13]). Derselbe Autor fand 1-proz. Jodtrichlorid- und 50-proz. Formalinlösung (entsprechend 4 Proz. Formaldehydgehalt) noch nach 3 Stunden nicht sicher wirksam; Phenol wirkt in 3-proz. Lösung erst nach 8 Stunden (Geilinger[22]), Lysol nach Gerlach[23] in 5-proz. Lösung in 3 Stunden, nach Spengler[24] in 10-proz. Lösung erst binnen 12 Stunden; die Unterschiede erklären sich wohl durch verschiedene Zähigkeit des verwendeten Sputums. Langlois[25] schlägt mit Rücksicht auf diese Schwierigkeiten die Desinfektion des Sputums mit käuflicher Soda- oder Pottaschelösung vor. Am sichersten ist jedenfalls die Sterilisation durch Auskochen, wozu Kirchner[26] einen zweckmäßigen Apparat angegeben hat, — oder durch Verbrennung des Sputums samt dem aus brennbarem Material hergestellten Spucknapf (Steinitz[21]). — Im engen Zusammenhang mit der Frage der Sputumdesinfektion steht auch die Frage der Desinfektion der mit tuberkulösem Auswurf infizierten Wäsche: die für diesen Zweck von Roepke & Busch[27] empfohlene Anwendung einer 2-proz. Rohlysoformlösung erweist sich nach Kaufmann & Mietsch[28] und Kaiser[29] trotz 12—24-stündiger Anwendung als ungenügend; falls man nicht sogleich die Desinfektion durch Auskochen oder im Dampf anwenden kann empfiehlt es sich, die Wäsche für 3 Stunden in 5-prom. Sublimatlösung einzulegen (Kirstein[30]). —

Die Desinfektion der Exkremente erfolgt am Krankenbett am besten mit Chlorkalk; Stechbecken, Abtrittsbecken und Sitzbecken sind mit Lysol abzuwaschen. Bei Vorhandensein geformter Fäkalmassen ist, mit Rücksicht auf die Schwierigkeiten des Eindringens des Desinficiens, die Einwirkungsdauer auf mehrere Stunden zu bemessen; Kaiser[31] und Fromme[32] empfehlen zu diesem Zwecke die Anwendung roher Natronlauge. Hier noch einiges über Fäkaliendesinfektion im großen. Für Spitäler mit zahlreichen infektiösen Kranken bewährt sich am besten das Auskochen aller infizierten Gefäße samt Inhalt in einem gemeinsamen Apparat (von Rietschel & Henneberg zu beziehen), und zwar in einer Kaliumpermanganatlösung, wodurch Entwicklung üblen Geruchs vollständig vermieden wird (Merke[1]). Für die Latrinendesinfektion bewährt sich am besten Kalkmilch (Pfuhl[2]), mit der die Fäkalien zu gleichen Teilen gründlich zu mischen sind; jedenfalls muß die Reaktion des Desinfektionsgemisches bei Prüfung mit Lackmuspapier sich als stark alkalisch erweisen. Durch Zusatz von Aetzkalk (im Verhältnis von 8 Proz.) läßt sich auch in den sonst hygienisch durchaus unzureichenden Erdstreuklosetts rasche Vernichtung pathogener Keime bewirken, vorausgesetzt, daß für gründliche Durchmischung gesorgt wird (etwa $^3/_4$ kg Kalkerdegemisch per Defäkation zu rechnen) (Sinnhuber[3]). Bei der Desinfektion mit Chlorkalk genügt ein Zusatz von 1 Proz., also per Kubikmeter Latrineninhalt etwa 10 kg Chlorkalk; gründlich durchzumischen! Auch zur Desinfektion von Abwässern im großen ist Chlorkalk am empfehlenswertesten: zur Erzielung einer sicheren Wirkung ist der Chlorkalk mindestens im Verhältnis von 1:1000 anzuwenden, bei einer Einwirkungsdauer von 2 Stunden (Kranepuhl[12]). — Ueber die Desinfektion des Grubeninhaltes mit Saprol vgl. oben S. 488. Bei der Desinfektion von Tonnen und Kübeln ist auch deren (häufig beschmutzte) Außenseite zu berücksichtigen; Kornstädt[4] empfiehlt gründliches Ausspritzen und Bespülen der Wände mit einem Dampfstrahl, mindestens eine Minute lang. — Zahlreiche Versuche sind gemacht worden, um ein einfaches und sicheres Verfahren der Fäkaliendesinfektion zu finden, das gleichzeitig die landwirtschaftliche Verwendung derselben (zu Dungzwecken) nicht behindert; zu diesem Zweck bewährt sich am besten die Desinfektion mit Torfmull, dessen bakterizide Eigenschaften (zuerst von Schroeder[5] entdeckt) durch Zusatz von Superphosphat, noch mehr aber von Säuren, insbesondere Schwefel- und Phosphorsäure (bis 10 Proz.) erheblich verstärkt werden können, wodurch zugleich der Dungwert erhöht wird (Klipstein[6], C. Fränkel & Klipstein[7], Stutzer & Burri[8], A. Gärtner[9], Löffler & Abel[10], J. H. Vogel[11]); günstig ist auch die starke Absorptionsfähigkeit des Torfmulls, der bis zum zehnfachen seines Eigengewichts Fäkalien aufzusaugen vermag (Klipstein[6]). Typhusbacillen sind (entsprechend ihrer größeren Resistenz gegen Säure) erheblich schwieriger abzutöten als Cholerabacillen; während letztere z. B. in 2 Proz. Schwefelsäure-Torfmull binnen wenigen Stunden abgetötet waren, vermochten sich Typhusbacillen in diesem Gemisch oft bis zu 12 Tagen lebensfähig zu erhalten (Löffler & Abel[10]), und selbst in einem 10-proz. Säuregemisch bis zu 12 Stunden (Klipstein[6]). Aus dem gleichen Grunde sind alte (alkalisch reagierende) Fäkalien schwieriger zu desinfizieren als frische. Unter allen Umständen ist für eine innige Durchmischung der Fäkalien mit dem sauren Torfmull zu sorgen, wie das wohl nur durch maschinelle Hilfsmittel (Rührwerke) sicher erreichbar ist (A. Gärtner[9]); die bloße Zwischenstreu von Torfmull ohne innige Durchmischung ist zur Erreichung des Desinfektionseffektes durchaus unzureichend.

Die Unschädlichmachung infektiöser tierischer Kadaver erfolgt am einfachsten an Ort und Stelle (jedoch in einiger Entfernung von Wohnungen, Ställen, Weiden, öffentlichen Wegen usw.) durch tiefes Vergraben (in etwa 3 m Tiefe), wobei der Kadaver in Aetzkalk eingebettet und nach Zuschütten des Lochs die ganze Umgebung gehörig mit frisch bereiteter Kalkmilch durchtränkt wird. Wo das Vergraben an Ort und Stelle untunlich ist, muß bei dem Transport darauf geachtet werden, daß keine Verstreuung infektiösen Materials stattfindet (Blut, Fäkalien usw.); zu diesem Zweck muß der Kadaver vorher von den etwa oberflächlich anhaftenden Keimen durch Abspülen mit Sublimat oder besser durch Absengen (nach vorgängigem Uebergießen mit Petroleum) befreit werden und ist darauf, in ein mit Sublimat getränktes Segeltuch eingehüllt, vermittels sicher schließenden (mit Blech ausgeschlagenen) Wagens nach der Abdeckerei zu transportieren. Leider entspricht die an vielen Orten übliche Art und Weise des Transports oft keineswegs diesen Bedingungen. In der Abdeckerei erfolgt die Vernichtung infektiöser Tierkadaver am besten in Verbrennungsöfen (Kori[14], Keidel[15]) oder durch das von Aimé Girard ange-

gebene Verfahren der Auflösung in roher Schwefelsäure von 66° Bé. (Huon[16]). Betr. der Desinfektion von Fellen, Haaren und Borsten vergl. das Kapitel „Milzbrand" im speziellen Teil dieses Handbuchs. Auch hier erweist sich die Anwendung des Rubnerschen Universal-Apparates (vgl. oben S. 515) als schonendes und sicheres Verfahren (Gins[33]). Bei manchen Seuchen der Schlachttiere darf zwar das Fleisch nicht in rohem, wohl aber in gekochtem Zustand zum Konsum zugelassen werden; solches „bedingt gesundheitsschädliche Fleisch" ist auf dem Schlachthof selbst in besonderen Kochapparaten zu sterilisieren (Abel[17]).

Zur Stalldesinfektion sind nur solche Desinfizientien brauchbar, deren Wirksamkeit durch Anwesenheit reichlicher Mengen organischen Materials (Mist) nicht beeinträchtigt wird; Formalindesinfektion ist für Ställe und Viehwagen nur dann mit Erfolg verwendbar, wenn die infizierte Streu völlig entfernt und separat desinfiziert wird (Reichenbach[37], Perkuhn[38]). Am besten bewähren sich frisch bereitete Kalkmilch oder Karbol-Schwefelsäuregemisch, mit denen der Mist und der Stallboden möglichst intensiv und unter Anwendung möglichst reichlicher Mengen zu imprägnieren ist; am besten wird der Mist nachträglich unter Begießen mit Petroleum verbrannt, oder wo dies nicht angängig, tief vergraben. Der Dünger kann auch durch die bei geeigneter „Packung" entstehende „Selbsterhitzung" desinfiziert werden; binnen 14 Tagen fand Pfeiler[34] sogar Milzbrandspuren abgetötet, während Bohtz[35] nicht so günstige Resultate hatte. Holzteile in den Ställen, sowie Viehwagen, die zum Transport von infizierten Tieren gedient haben, werden durch Ausscheuern mit Kalkmilch oder heißer Karbolseifenlösung desinfiziert; wenn es sich um Abtötung von Milzbrandsporen handelt, so ist nach Froehner[36] am meisten die gründliche Anwendung 5-prom. Sublimatlösung zu empfehlen. — Die Einlage von saurer Torfstreu, die (bei einem Schwefelsäuregehalt von 2 Proz.) nach Stutzer, Burri & Herfeldt[18] allerdings vegetative Formen von Tierseuchenerregern abtötet, ohne die Tiere selbst zu schädigen) genügt für sich allein zu einer ausreichenden Stalldesinfektion keineswegs (W. Eber[19], Künnemann[20], Rabe[21]), offenbar weil die Durchmischung mit den infektiösen Ausscheidungen ganz ungenügend ist.

Literatur.

1. Merke, Berl. klin. Wochenschr., **1892**, Nr. 38.
2. Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, 363, **1890**.
3. Sinnhuber, Diss. Königsberg **1896**.
4. Kornstädt, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 72, **1893**.
5. Schröder, Diss. Marburg **1891**.
6. Klipstein, Hyg. Rundschau, **1893**, Nr. 24.
7. Fränkel, C., & Klipstein, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 333, **1893**.
8. Stutzer & Burri, Ebenda, Bd. 14, 453, **1893**.
9. Gärtner, A., Ebenda, Bd. 18, 263, **1894**.
10. Löffler & Abel, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 16, 30, **1894**.
11. Vogel, J. H., Die keimtötende Wirkung des Torfmulls. 4 Gutachten von Stutzer, Gärtner, C. Fränkel, Löffler; ref. Baumgartens Jahresber., **1894**, S. 541.
12. Kranepuhl, ref. Gesundh.-Ing., **1908**, 167.
13. Steinitz, Zeutschr. f. Hyg., Bd. 38, 118, **1901** (Lit.!).
14. Kori, Gesundh.-Ing., **1893**.
15. Keidel, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 24.
16. Huon, ref. Baumgartens Jahresber., **1898**, S. 394.
17. Abel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, 374, **1899**.
18. Stutzer, Burri & Herfeldt, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 1, 841, **1895**.
19. Eber, W., ref. Baumgartens Jahresber., **1897**, S. 1004f.
20. Künnemann, Ebenda.
21. Rabe, Ebenda.

21a. Steinitz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, 118, **1901** (Lit.!).

22. Geilinger, Arch. f. Hyg., Bd. 71, 87, **1909**.
23. Gerlach, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10.
24. Spengler, Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 45.
25. Langlois, Presse méd., **1907**, Nr. 6.
26. Kirchner, Arch. f. Hyg., Bd. 12; Klin. Jahrbuch, Bd. 22, Nr. 1, **1909**.
27. Roepke & Busch, Zeitschr. f. Tub., Bd. 14, Nr. 3, **1909**.

28. Kaufmann & Mietsch, Ebenda, Bd. 12, Nr. 5, **1908**.
29. Kaiser, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 714.
30. Kirstein, Desinfektion, Bd. 3, Nr. 5, **1910**.
31. Kaiser, Arch. f. Hyg., Bd. 60, Nr. 2, **1907**.
32. Fromme, Desinfektion, Bd. 3, Nr. 1, **1910**.
33. Gins, Ebenda, Bd. 3, Nr. 8, **1910**.
34. Pfeiler, Inaug.-Diss. Berlin **1905**.
35. Bohtz, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, Nr. 2, **1910**.
36. Froehner, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1905**, Nr. 42.
37. Reichenbach, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, 428, **1902**.
38. Perkuhn, Inaug.-Diss. Gießen **1905**.

IV. Chirurgische Desinfektionspraxis und Händedesinfektion.

Als Grundsatz der chirurgischen Desinfektionspraxis muß gelten, daß alles, was mit der Wunde in Berührung kommt (Instrumente, Verbandstoffe, Nahtmaterial) inkl. der Hände des Operateurs und der Assistenten, sowie das Operationsfeld selbst, keimfrei sein und während der ganzen Dauer der Operation bzw. der Wundbehandlung keimfrei bleiben muß. Diese Forderung läßt sich schon jetzt für alle leblosen Gegenstände, die mit der Wunde in Berührung kommen, in vollstem Umfange erfüllen, während, wie wir sehen werden, eine absolute Sterilität des Operationsfeldes und der menschlichen Hand vorläufig nicht mit Sicherheit zu erreichen ist.

Die Sterilisierung der Metallinstrumente (Injektionsspritzen usw.) erfolgt am sichersten durch Auskochen (5 Minuten lang) in 1-proz. Sodalösung (Schimmelbusch [1]); selbst Milzbrandsporen werden durch dieses Verfahren binnen zwei Minuten sicher abgetötet; die Schärfe der Messer leidet hierbei nicht, vorausgesetzt, daß (durch Einsetzen in ein geeignetes Gestell) das Anschlagen derselben in der siedenden Flüssigkeit verhindert wird (Ihle [2]). Die Instrumente müssen behufs Sterilisation durch Auskochen ganz aus Metall gefertigt und event. leicht auseinander zu nehmen sein, damit die desinfizierende Wirkung nicht gehemmt werde. Neuerdings empfiehlt Conradi [100] als noch wirksamere Methode das Auskochen in Sesamöl bei 200°. Die Sterilisation mittels trockener Hitze gelingt zwar mit Hilfe besonderer Apparate, die eine gleichmäßige Temperatur in ihrem Innern verbürgen, gleichfalls vortrefflich, erfordert aber stets sehr viel längere Zeit (wenigstens 2 Stunden). Sehr zweckmäßig, aber teuer sind kleinere Instrumente (Spritzennadeln, Impfmesserchen usw.) aus Iridiumplatin, das so hart wie Stahl ist und das Ausglühen ohne Schaden verträgt. Von chemischen Desinfizientien eignen sich Quecksilberoxycyanid (vergl. oben S. 470) und insbesondere Seifenspiritus (Polak [3]), der an Instrumenten angetrocknete Staphylokokken binnen 15 Minuten abtötet; die Entfernung der schlüpfrigen Seifenlösung gelingt leicht mittels 50-proz. Alkohols oder 3-proz. Borsäure.

Große Schwierigkeiten macht die Sterilisation der Bürsten, weshalb Schleich [4] von ihrem Gebrauch ganz abraten zu müssen glaubt; auch Schenk & Zaufal [5] finden das von Winternitz [6] als absolut zuverlässig angegebene Verfahren (10 Minuten Kochen in 1-proz. Soda und Aufbewahrung in 1-prom. Sublimat) nicht ganz sicher und empfehlen vielmehr Desinfektion im gespannten Dampf; auch ist es zweckmäßig, die für die mechanische Reinigung der Hände verwendeten Bürsten von denen zur chemischen Desinfektion dienenden völlig getrennt zu halten.

Gewisse Schwierigkeiten bestehen auch für die Desinfektion elastischer Katheter, einmal weil das enge Lumen derselben nicht leicht zugänglich ist (1-prom. Sublimat selbst nach 30-stündiger Einwirkung von Délaginière [11] als unsicher befunden), zweitens weil durch die meisten energischen Desinfizientien das Material leidet. Die einzig sichere Sterilisierungsmethode für Katheter ist das Auskochen oder die Dampfdesinfektion (Goldberg [101]). Auf die Notwendigkeit strengster Asepsis beim Katheterismus (auch sorgfältige Desinfektion der Urethralmündung) hat besonders Kutner [7] hingewiesen und hat (ebenso wie Ehrmann [8]) einen kleinen praktischen Apparat angegeben, in dem der Katheter sowohl von außen wie von innen von strömendem Dampf umspült wird; Apparate zur Des-

infektion in Formalindampf, vergl. bei KATZENSTEIN[9] und LOEB[10]. FULD[102] empfiehlt für die Desinfektion von Gummischläuchen die Einwirkung 50-proz. Glyzerins bei 70° während 20 Minuten. — Ueber Desinfektion von Gummihandschuhen vergl. weiter unten S. 537.

Unter den als Nahtmaterial angewendeten Stoffen sind Metalligaturen und Seidenfäden selbstverständlich leicht und sicher durch Auskochen zu sterilisieren; BRAUN[12] empfiehlt die Seidenfäden mit Celloïdin zu imprägnieren, um die poröse Beschaffenheit und rauhe Oberfläche des Fadens, die sonst leicht zur Ansiedlung von Hautbakterien und zu Fadeneiterungen (KRÖNIG[13b]) Veranlassung geben, zu beseitigen. WEDERHAKE[103] empfiehlt silberimprägnierte Seide. — Ganz besonders strenge Anforderungen sind an die Sterilisierung des Katguts zu stellen, da dasselbe schon wegen seiner Herkunft (aus Därmen fabriziert) überaus infektionsverdächtig ist und in der Tat schon in einer ganzen Reihe von Fällen nachweislich Wundinfektionen verursacht hat; kritische Zusammenstellung bei BRUNNER[14a], die meisten Fälle beziehen sich auf Catgut, das mit (dem als völlig unwirksam erkannten) Karbolöl desinfiziert worden war. Das Rohcatgut enthält fast regelmäßig sehr widerstandsfähige Sporen von Saprophyten und in etwa 1 Proz. der Fälle Tetanuskeime (BOCCHIA[104]); eine Zusammenstellung von 33 Fällen von Tetanusinfektion durch Catgut findet sich bei KLEINERTZ[105]. Auch die Möglichkeit der Infektion mit Milzbrandsporen wäre bei Verwendung von Därmen milzbrandiger Tiere (z. B. bei ausländischem Material) nicht von der Hand zu weisen. Der Nachweis lebensfähiger Keime im Catgut ist übrigens nicht immer ganz leicht, da dieselben im Innern des fest zusammengedrehten Fadens dem kulturellen Nachweis entgehen können; HOFFMANN[108] empfiehlt zu diesem Zweck den Faden vorher durch $^1/_2$-proz. Sodalösung bei 55° auflockern zu lassen; KUHN[109], HEERFORDT[110] und BERTARELLI[111] empfehlen neben der kulturellen Untersuchung auch stets die Prüfung im Tierversuch, insbesondere durch Verimpfung in die vordere Augenkammer des Kaninchens. — Aber selbst durch notorisch steriles Catgut sahen POPPERT[15] und ORLANDI[16] Eiterung zustande kommen, indem dasselbe als totes organisches Material den Kokken der menschlichen Haut einen willkommenen Nährboden bietet. Dazu kommen die großen Schwierigkeiten einer gründlichen Sterilisierung, weil das Material einerseits stark fettig imbibiert ist und daher von desinfizierenden Lösungen nur schwierig benetzt wird und andererseits durch viele sonst bewährte Desinfektionsverfahren geschädigt, insbesondere durch Kochen in Wasser (infolge Aufquellung) völlig unbrauchbar gemacht wird. Hiernach erscheint es begreiflich, wenn manche Autoren (SCHLEICH[4]) von der Verwendung des Catguts in der Chirurgie überhaupt nichts mehr wissen wollten; jedoch haben die großen anderweitigen Vorzüge des Catguts (besonders seine Resorbierbarkeit) immer wieder dazu angespornt, praktisch brauchbare Desinfektionsverfahren für dasselbe zu schaffen; vergl. Zusammenfassung und Kritik der verschiedenen Verfahren bei SCHÄFFER[17], BERTARELLI & BOCCHIA[106], HEINEMANN[107]. Sehr wichtig ist eine vor der eigentlichen Desinfektion vorzunehmende gründliche Entfettung des Catguts, vermittels Einlegen in Aether auf $^1/_2$—2 Tage (BRAATZ[18]), event. nach vorgängiger mechanischer Reinigung vermittels Abbürsten mit Alkohol (BRAATZ[18]) oder Kaliseife (BRUNNER[14a]). Hernach kann die Sterilisation entweder auf chemischem Wege oder durch Erhitzen bewirkt werden. Unter den chemischen Verfahren seien genannt: die KÖRTEsche Methode der Sterilisation mit (frischem) Juniperusöl, nach JACOBI[19] nach 5—6-tägiger Einwirkung zuverlässig; — die Behandlung mit BERGMANNscher Lösung (80 Alkohol, 20 Wasser, 1 g Sublimat), nach SCHÄFFER[17] binnen 2 Tagen sicher wirkend; ferner die von LISTER[112] angegebene Behandlung des Catgut mit einer Mischung von Sublimat und Chromsulfat, wobei nach 24-stündiger Anwendung das Catgut nicht nur selbst steril, sondern auch noch antiseptisch wirksam sein soll; — die von STICH[113] und CREDÉ[114] empfohlene Imprägnierung des Catgut mit Silbernitrat; — die Sterilisation mit Jodjodkaliumlösung (MARTIN[116], DELLA ROSA[117]. — Auch das HOFMEISTERsche[20] Verfahren: zuerst Formalinhärtung in 2—5-proz. Lösung während 24—48 Stunden und nachher Auskochung in Wasser ist sehr wirksam (vergl. die einzelnen Angaben bei HALBAN & HLAWACZEK[21], VOLLMER[22] KOSSMANN[23], KRÖNIG[13b], SCHÄFFER[17], HAIST[115]), doch soll die Festigkeit des so behandelten Materials nach einigen Angaben bedeutend herabgesetzt sein. — Für die Sterilisation durch Hitze sind die folgenden Verfahren angegeben: Einwirkung trockener Hitze von 140° durch 3—4 Stunden (BRAATZ[18], DARLING[24]), wobei nach letzterem Autor das Catgut zweckmäßig in paraffiniertes Papier eingewickelt wird; — 10—30 Minuten langes Kochen in gesättigter wässeriger Ammonsulfatlösung (ELSBERG[25]); — 3-stündiges Kochen in Xylol

im Autoklaven (BRUNNER[14b]); Auskochen in Paraffinöl mit nachträglicher Jod-Acetonbehandlung (MC DONALD[118]). — Die sichersten Resultate scheint KRÖNIGS[13a] Methode des Auskochens in Cumol (Siedepunkt 168—178°) zu gewähren und wird solchergestalt sterilisiertes Catgut auch fabrikmäßig hergestellt (KRÖNIG[13c]). Ueber die Verwendbarkeit siedender Alkohole zur Catgutsterilisation bestehen widersprechende Angaben; nach RÉPIN[26] sicheres Resultat durch Einwirkung von Alkoholdämpfen bei 120° im Autoklaven; nach SAUL[27] sind zwar siedende reine Alkohole unbrauchbar, doch soll Sterilisation in einem Siedegemisch von 85 Alkohol, 10 Wasser, 5 Karbolsäure erfolgen; indessen ist dieses Verfahren nach HALBAN & HLAWACZEK[21] und SCHÄFFER[17] unzuverlässig; sicherer Effekt dagegen nach letzterem Autor durch viertelstündiges Kochen in 85-proz. Alkohol mit 1 Proz. Sublimatzusatz; HEINEMANN[107] empfiehlt halbstündige Sterilisation im 70-proz. Alkoholdampf. Zur Aufbewahrung des sterilisierten Catgut dient meist alkoholische Sublimatlösung; THOMALLA[28] empfiehlt Imprägnation mit einer Formalin-Gelatinelösung, weil das so aufbewahrte Catgut im Stichkanal der Nähte Formalin abspaltet und so noch eine desinfizierende Nachwirkung ausüben soll. Gerade die Vielheit der für Catgutsterilisation angegebenen Methoden beweist, daß wir über eine wirklich absolut zuverlässige Methode noch nicht verfügen. Angesichts dieser Schwierigkeiten fordert KUHN[109] mit Recht eine vollständig aseptische Herstellung des Catguts, angefangen von der Entnahme des Rohmaterials im Schlachthaus bis zur definitiven Verarbeitung und Aufbewahrung; trotzdem die klinischen Erfahrungen mit dem KUHNschen „Sterilcatgut“ gute sind (BERTELSMANN[119]), so muß doch nach LENTZ & LOCKEMANN[120] bezweifelt werden, ob diese aseptische Herstellung wirklich praktisch durchführbar ist; jedenfalls sind diese Autoren sowie WOITHE[121] mit KUHN[109] über die Notwendigkeit einer staatlichen Beaufsichtigung und besonderer Vorschriften für die Entnahme und Fabrikation des Catguts einig.

Verbandstoffe werden am besten im strömenden Dampf sterilisiert (SCHIMMELBUSCH[1], DAVIDSOHN[33], TURNER & KRUPIN[29], FESSLER[30]); sehr zweckmäßig sind die im Dampf sterilisierten DÜHRSSENschen[32] Verbände, die in verlöteten Blechbüchsen zum Verkauf gelangen und eine unbegrenzte Haltbarkeit besitzen.

Von der früher geübten Imprägnation der Verbandstoffe mit Antisepticis (Sublimat) (LISTER[32]) ist man völlig abgekommen, nachdem die von SCHLANGE[34], v. EISELSBERG[35], LAPLACE[36], BENZON[37], EHLERS[38] angestellten Prüfungen ergeben haben, daß einerseits die käuflichen, mit Sublimat imprägnierten Verbandstoffe keineswegs immer steril waren, und daß andererseits die antiseptische Wirksamkeit selbst stark imprägnierter (1—4-proz.) Sublimatgaze ganz illusorisch ist, da schon ganz geringe Mengen von Wundsekret zur Bindung des Sublimats genügen. Auch die käufliche „aseptische“ Watte fand NORMOTTE[122] (in Frankreich) stark infiziert (mit Bact. coli, Staphylokokken und Streptokokken, darunter sogar pathogenen Arten!). Zu günstigeren Resultaten kamen LÖFFLER[39] und PFUHL[40] bei der Prüfung der in der deutschen Armee eingeführten „Sublimatpäckchen“; dieselben erwiesen sich stets als steril (wohl wegen ihres höheren Sublimatgehalts, vielleicht auch wegen der gleichzeitigen Imprägnierung mit Glycerin) und behielten noch nach über 2-jährigem Lagern einen genügend hohen Sublimatgehalt.

Die Sterilisation der für subkutane Injektion (oder als Augenwasser) bestimmten medikamentösen Flüssigkeiten macht gewisse Schwierigkeiten, da viele der in Frage kommenden Lösungen (insbesondere von Alkaloïden, als Atropin, Cocaïn, Morphin usw.) durch Siedehitze in unkontrollierbarer Weise verändert werden (MARINUCCI[41], FRANKE[42]); andererseits ist nachgewiesen, daß solche seit längerer Zeit im Gebrauch befindliche Lösungen öfters pathogene Bakterien (Pyocyaneus, Eiterkokken) enthalten, und daß die letzteren in den gebräuchlichen Konzentrationen dieser Lösungen sich stunden- bis wochenlang am Leben erhalten können (FERRARI[43], SIDLER[44]). In solchen Fällen läßt sich die Sterilisation durch Sublimatzusatz im Verhältnis von 1:10000 bewirken, oder durch Verwendung von Chloroformwasser zur Lösung; oder man hält sich konzentrierte Stammlösungen in 50-proz. Alkohol vorrätig, aus denen die zum Gebrauch am Kranken dienenden schwächeren Lösungen jedesmal frisch bereitet werden (SIDLER[44]). — Ueber die Gefahr der Tetanusinjektion durch Injektion käuflicher Gelatine (zum Zweck von Blutstillung) vgl. bei KRUG[123], KUHN[124], LEVY & BRUNS[125], SCHMIEDICKE[126]; neuerdings ist sicher sterile Gelatine von vollständig aseptischer Herstellung, und zur Injektion fertig in zugeschmolzenen Röhren aufbewahrt, im Handel. — Chine-

sische Tusche (zu Tätowierungen von Hornhautflecken verwendet) kann pathogene Keime enthalten und muß daher sterilisiert werden (trocken bei 160° oder feucht 15 Minuten bei 78° [v. SICHERER[45]]).

Während somit die Sterilisation der äußeren Gegenstände, die für die chirurgische Praxis in Betracht kommt, in völlig einwandfreier Weise gelingt, stehen der Desinfektion am lebenden Körper ungleich größere Schwierigkeiten entgegen; einerseits weil sowohl der Intensität wie der Einwirkungsdauer unserer desinfizierenden Maßnahmen hier mit Rücksicht auf die Intakterhaltung des lebenden Gewebes ziemlich enge Grenzen gezogen sind, andererseits weil wir in Haut und Schleimhäuten auch in gesundem Zustande jederzeit mit der Anwesenheit von Bakterien (und darunter auch sehr oft pathogenen Keimen in latentem Zustande) zu rechnen haben, die nicht nur an der Oberfläche, sondern auch in der Tiefe des Gewebes (insbesondere in den Drüsen) sitzen und für die von außen einwirkenden Desinfizientien sehr schwer oder gar nicht zugänglich sind. — Auf Schleimhäuten ist von der Erzielung einer einigermaßen sicheren Sterilität keine Rede, da jede energischere desinfizierende Einwirkung das zarte Gewebe derselben in viel höherem Grade schädigen würde, als die darin schmarotzenden Bakterien; immerhin kann durch vorsichtige antiseptische Spülung mechanisch ein Teil der oberflächlich haftenden Keime abgeschwemmt werden. Voraussetzung ist dabei allerdings, daß die desinfizierende Lösung wirklich an die zu behandelnde Körperstelle hingelangt; bei den gebräuchlichen Gurgelungen ist das z. B. in ganz ungenügender Weise der Fall (HALLWACHS[127]) und ein viel wirksamerer Effekt läßt sich auf rein mechanischem Wege durch Schlucken kleiner Brotmengen erreichen. Aber selbst die äußere Haut, die doch einer energischen Bearbeitung mit Desinfektionsmitteln zugänglich ist, läßt sich nach dem übereinstimmenden Urteil aller Untersucher nicht mit Sicherheit sterilisieren (LAUENSTEIN[46], SAMTER[47], GOTTSTEIN[48], SCHUMACHER[49]); in der Tiefe bleiben die Keime oft intakt, wie sich aus der Untersuchung exzidierter Hautstückchen oder auch nur mit Hilfe energischer Abschabung zeigen läßt. LANDERER & KRÄMER[50] wollen in 80—90 Proz. der Fälle vollständige Sterilisierung des Operationsfeldes durch 12—36-stündige Einwirkung 1-proz. Formalinkompressen erzielt haben. In den letzten Jahren wurden zu diesem Zwecke ferner empfohlen: wiederholte Behandlung mit Seifenspiritus (SIKEMEIER[128]), mit Acetonalkohol (v. HERFF[129a]), mit Alkohol + 5 Proz. Tannin (ZABLUDOWSKI[130], LANGEMAK[134]), mit Petroleum und Benzin (ZATTI[131]), mit „Gaudanin“, d. h. einer antrocknenden und dadurch einen schützenden Ueberzug bildenden Lösung von Gummi in Formanbenzin + Formanäther (DÖDERLEIN[131a], LITTAUER[132]). Vor allem aber gibt die Jodbehandlung des Operationsfeldes nach GROSSICH[133] nach dem übereinstimmenden Urteil zahlreicher Beobachter sehr gute Resultate; meistens wird die Anwendung der offizinellen Jodtinktur empfohlen (LANGEMAK[134], HESSE[134a], LANZ[135], KNOKE[136], KÖNIG[137], KRATOCHVIL[138], FEDERMANN[139], KUTSCHER[140], UNGER[141], ZABLUDOWSKY[130b], MÜLLER[142], STREITBERGER[143], GREKOW[144], BRAUN[145], GLEY[146], HOFMANN[147], BREWITT[148], STRETTON[149], WATERHOUSE & FENWICK[150], TURNER[151] u. a.); die Jodtinktur wird entweder für sich allein angewandt oder nach vorausgegangener Behandlung der Haut mit

Tanninalkohol (Langemak[134]), Acetonalkohol (v. Herff[129b]) oder gewöhnlichem Alkohol (Nast-Kolb[152], Donati[153])*). Andere Methoden der Jodbehandlung des Operationsfeldes sind: Anwendung des Jods gelöst in Chloroform (Laurens[154]) oder in Benzin (Heusner[155], Frank[156], Brunn[157], Pürckhauer[158], Bogdan[159]); vermittels Joddampf, durch Gebläse an glühendem Platindraht vorbeigeführt (Jungengel[160]). In allen Fällen handelt es sich auch bei der Jodbehandlung der Haut nicht um vollständige Keimabtötung, sondern um Fixation der in den tiefer liegenden Schichten der Haut liegenden Keime (vgl. z. B. bei Kutscher[140] und Brewitt[148]).

Die Schwierigkeiten, welche sich der Abtötung der auf und in der Haut anwesenden Keime entgegensetzen, sind graduell verschieden, sowohl nach dem Individuum als auch nach der Körperstelle; die Abtötung der Keime gelingt um so vollständiger, je weicher die Haut und je weniger sie beständigen Verunreinigungen ausgesetzt ist; daher ist z. B. die Haut von Frauen und Kindern leichter zu desinfizieren; ebenso gelingt verhältnismäßig leicht die Desinfektion der Haut an Brust und Bauch; auf die größten Schwierigkeiten hingegen stößt:

die Händedesinfektion.

Dies liegt in den Besonderheiten des anatomischen Baues der menschlichen Haut an der Hand begründet. In den tieferen Schichten der Haut, bedeckt von einer stark verhornten und noch dazu fettig imprägnierten (und somit nur schwierig benetzbaren) Epidermis, vor allem aber in den zahlreichen Hautfalten und -drüsen und gar erst im Nagelfalz und Unternagelraum sind die Bakterien der Einwirkung chemischer Desinfizientien überaus schwer zugänglich. Die Schwierigkeiten, welche der Händedesinfektion entgegenstehen, sind immer deutlicher erkannt worden, je größere Anforderungen man an die Versuchsmethodik stellte; während z. B. die ersten Untersucher (Kümmel[51], Forster[52]) sich damit begnügten, das Sterilbleiben eines Fingerabdruckes in Nährböden als vollgültigen Beweis für die erreichte Desinfektion anzusehen, stellte Fürbringer[53] mit Recht die Anforderung, daß der Unternagelraum sich als steril erweisen müsse und daß man sich nicht nur mit der Untersuchung der oberflächlichen Schichten (durch Abdruck) begnügen dürfe, sondern (mit Hilfe energischer mechanischer Bearbeitung durch Abreiben und Ausschaben der Haut, nach vorgängiger Erweichung derselben im Wasserbade) die tiefen Schichten zur Untersuchung heranziehen müsse. Während sich ferner nach Ahlfeld die Untersuchung (mit allen soeben genannten Mitteln) nur auf einen einzigen Finger beschränkte, erheben Paul & Sarwey[64], den Verhältnissen der Praxis entsprechend, mit Recht die Forderung, die ganze Hand (nach Gottstein & Blumberg sogar beide Hände) zu untersuchen, wobei durch eine musterhafte Methodik (Ausführung aller Manipulationen in einem allseitig geschlossenen „Händeuntersuchungskasten“) jede Fehlerquelle durch bakterielle Ver-

*) Jodtinktur wird auch zur Behandlung kleinster Verletzungen, wie sie im täglichen Leben vorkommen, empfohlen (Payr[161], Schanz[162]).

unreinigung von außen sicher ausgeschlossen ist. VOGEL[163] empfiehlt außerdem zur Kontrolle des Resultates die Hand nach beendigter Desinfektion im BIERschen Heißluftkasten eine halbe Stunde schwitzen zu lassen, wobei die in der Tiefe befindlichen Keime an die Oberfläche gefördert und dort bakteriologisch nachweisbar werden. — Je mehr mit der Verfeinerung der Methodik die Schwierigkeiten der Händedesinfektion zutage traten und — um das Ergebnis sogleich zu nehmen — nachdem erst einmal die Unmöglichkeit einer vollständigen Sterilisation der Hand dargetan war, desto mehr ging das praktische Bestreben dahin, die früheren komplizierten Methoden durch möglichst einfache zu ersetzen, um ein praktisch brauchbares Resultat mit geringsten Mitteln zu erhalten; vgl. eine historische Uebersicht bei v. BRUNN[164].

Schon die ersten Untersucher (KÜMMEL[51], FORSTER[52]) erkannten richtig das Wesen der bei der Händedesinfektion in Betracht kommenden Schwierigkeiten und betonten daher, daß durch alleinige Anwendung chemischer Desinfektionsmittel (selbst 1-proz. Sublimats) nur sehr selten vollständige Sterilisation erreicht wird, und daß unbedingt der chemischen Desinfektion eine gründliche mechanische Reinigung vorausgehen müsse, vermittels Waschen mit Kaliseife und heißem Wasser, wobei die Nagelfalze und Unternagelräume besonders sorgfältig zu behandeln sind (FÜRBRINGER[53a], BOLL[54]). Der bedeutendste Schritt vorwärts wurde dann von FÜRBRINGER[53a] getan, indem er zeigte, daß die Resultate der Händedesinfektion sehr wesentlich bessere werden, wenn man zwischen der mechanischen Reinigung und der chemischen Desinfektion eine (etwa eine Minute lang dauernde) Waschung mit starkem Alkohol (nicht unter 80 Proz.) einschaltet. Seitdem steht die Rolle des Alkohols und die Erklärung der Art seiner Wirksamkeit im Mittelpunkt der ganzen Händedesinfektionsfrage; zusammenfassendes Referat über die Rolle des Alkohols (bis 1899) bei FÜRBRINGER[53d]. Zunächst fehlte es nicht an Erklärungsversuchen in dem Sinne, daß die mit Anwendung von Alkohol erhaltenen günstigen Resultate nur scheinbare seien (LANDSBERG[55], KRÖNIG[56]), indem unter der Einwirkung des Alkohols das Gewebe sich so kontrahiere, daß es bei der nachträglichen Probenahme weniger leicht Bakterien abgibt als die normale Epidermis; dieser Einwand besteht jedoch (wenigstens in vollem Umfang) nicht zu Recht, da nach AHLFELD & VAHLE[57] auch durch energische Aufweichung der mit Alkohol desinfizierten Hand (in heißem Wasser) das günstige Resultat der Alkoholbehandlung nicht rückgängig gemacht wird; vgl. auch die Polemik zwischen FÜRBRINGER[53b] und LANDSBERG[55b]. Der günstige Einfluß des Alkohols besteht also wirklich; derselbe ist nach den vorliegenden zahlreichen Arbeiten über diesen Punkt sehr komplexer Natur, indem der Alkohol einmal eine vorbereitende Rolle spielt und so die nachfolgende chemische Desinfektion begünstigt, und indem er andererseits selbst eine direkt bakterizide Wirksamkeit äußert. Was zunächst die vorbereitende Rolle des Alkohols anbelangt, so ist auch diese keine einheitliche, sondern setzt an verschiedenen Punkten ein; zunächst kommt die Lösung und Wegschwemmung des fettigen Hautsekrets in Betracht (FÜRBRINGER[53a] u. [c], REI-

nike[58], Hägler[68]); doch hat Aether, trotz seines viel größeren Lösungsvermögens für Fette, im Händedesinfektionsversuch eine bei weitem unsicherere Wirkung als Alkohol; also müssen bei letzterem noch andere Momente in Betracht kommen. Hier ist insbesondere zu nennen, daß der Alkohol, dank seines starken Diffusionsvermögens, tief in die vorher durchfeuchtete Haut eindringt (Ahlfeld[59b], Igersheimer[171]), (wie das von Rieländer[60] und Fell[61] durch mikrochemische Reaktionen an exzidierten Hautstückchen direkt nachgewiesen werden konnte), die in den Hautporen steckende Luft verdrängt (Braatz[62]) und damit dem nachfolgenden chemischen Desinficiens den Weg in die Tiefe bahnt. — Außer dieser lediglich vorbereitenden Rolle kommt aber dem Alkohol bei der Händedesinfektion auch noch eine direkte bakterizide Wirksamkeit zu (Ahlfeld[59a], Fürbringer & Freyhan[62], Danielssohn & Hess[63]), insbesondere, wenn sich das bakterienhaltige Material in stark angefeuchtetem, gequollenem Zustand befindet (vgl. oben S. 478); hierauf gründet sich Ahlfelds[59a] Methode der „Heißwasseralkoholdesinfektion", bei der lediglich mechanische Reinigung der Hände mit heißem Wasser und Seife (3 Minuten lang) und darauf folgende gründliche Behandlung der Hand (Nagelfalze und Unternagelraum) mit 96-proz. Alkohol zur Anwendung gelangt und von der sonst üblichen chemischen nachfolgenden Desinfektion ganz abgesehen wird. Ahlfeld selbst erreichte mit dieser Methode in über 87 Proz. der Fälle vollständige Sterilität (wobei allerdings nur ein einziger Finger geprüft wurde); Nachprüfungen mit verschärfter Methodik (Prüfung der ganzen Hand, und nach vorangegangener energischer mechanischer Bearbeitung, Ueberimpfung ganzer Epidermisschuppen) seitens Paul & Sarwey[64 II], Sarwey[165], Gottstein & Blumberg[65], Bumm[67], Füth & Mohaupt[166] zeigten nun allerdings, daß vollständige Sterilität der Hand mit dieser Methode nicht erreichbar war; immerhin erwies sich Ahlfelds Methode wegen ihrer Einfachheit für die Praxis (besonders für Hebammen) als sehr brauchbar (Ahlfeld[59c], Tjaden[66], Lauenstein[46b], v. Herff[169]). — Eine noch weiter gehende Vereinfachung dieser Methode wurde von Mikulicz[69] geschaffen, indem er die beiden bisher aufeinanderfolgenden Waschungen in heißem Seifenwasser und Alokohol in einen einzigen Akt, Waschung mit offizinellem Seifenspiritus, zusammenzog; durch 3 Minuten lang dauernde Behandlung der Hände mit Seifenspiritus erreichte Mikulicz in 40 Proz. der Fälle vollständige Keimfreiheit, wobei eine erhebliche Tiefenwirkung zu konstatieren war; Bestätigung dieser günstigen Resultate erfolgte seitens Vollbrecht[70] und Hanel[71], doch wiesen Paul & Sarwey[64 III] mit verfeinerter Methodik nach, daß nur eine sehr erhebliche Keimverminderung, aber nie vollständige Keimfreiheit erreicht wird; ungünstige Resultate ergab auch die von Engels[75a] angestellte Nachprüfung. Von Vollbrecht[70] und Pförringer[72] wurden feste Alkoholseifen (von letzterem Autor noch mit Zusatz von Bimsteinpulver) hergestellt, die sich bei der bakteriologischen Prüfung als ebenso wirksam erwiesen wie flüssiger Seifenspiritus und wegen ihrer Handlichkeit besonders für Landpraxis und Felddienst geeignet erscheinen. Gleichfalls günstige Resultate mit Alkohol-Seifen-Salben hatte Selter[167], während nach Kutscher[168] diese festen Alkoholpräparate dem flüssigen Alkohol in der Wirkung doch erheblich unterlegen sind.

Eine noch weitergehende Vereinfachung der Methoden zur Händedesinfektion schlug SCHUMBURG[170] vor, wonach die Waschung mit Wasser und Seife in Fortfall kommen oder doch auf eine ganz kurzdauernde Reinigung zu beschränken sei und die ganze Prozedur nur in einer gründlichen Abreibung der Hände mit Alkohol (mittelst Wattebausch) zu bestehen hat. SCHUMBURG[170] macht gegen die bisher übliche energische Bearbeitung der Hände mit Seife und Bürste mit Recht zweierlei geltend: erstens, daß dadurch der Keimgehalt der Hand — wenigstens was die tiefsitzenden Keime betrifft — doch nicht erheblich herabgesetzt wird; zweitens daß infolge dieser Prozedur, besonders bei häufiger Wiederholung, die Hand vielfach von Rissen und Schrunden durchsetzt wird, welche nachher gerade die gefährlichsten und am schwierigsten zugänglichsten Schlupfwinkel für Bakterien darstellen. Als schonende Nachbehandlung empfiehlt SCHUMBURG für außergewöhnliche Fälle eine Desinfektion mit 10-proz. Wasserstoffsuperoxydlösung. Statt gewöhnlichen Alkohols empfiehlt SCHUMBURG eine Alkohol-Aethermischung (2:1) + $^1/_2$ Proz. Salpetersäure oder 1 Proz. Formalin; v. HERFF[169b] empfiehlt statt des Aetherzusatzes Aceton. Die Nachprüfungen der SCHUMBURGschen Methode (seitens der Medizinalabteilung des Preuß. Kriegsministeriums[172], sowie seitens HECK[173], MEISSNER[174], OERI[175]) ergaben recht günstige Resultate; durch die Alkoholbehandlung wurde eine Verminderung von über 99 Proz. der an der Hand haftenden Bakterien erreicht; immerhin ist die bloße Alkoholbehandlung ohne vorangegangene Waschung nur als Notbehelf anzusehen (PFISTERER[176], SICK[177]) und wenigstens eine kurzdauernde Seifenwaschung vorauszuschicken, sowie eine chemische Desinfektion anzuschließen.

Bei aller Anerkennung der hohen bakteriziden Wirksamkeit des Alkohols für sich allein (in den Methoden von AHLFELD, MIKULICZ und SCHUMBURG) ist aber doch absolut kein Grund einzusehen, warum man nicht (nach der ursprünglichen FÜRBRINGERschen Vorschrift) nach der Alkoholwaschung noch ein chemisches Desinficiens anwenden solle (wie dies ja von SCHUMBURG auch vorgesehen ist); die Sicherheit des ganzen Verfahrens kann doch dadurch nur gewinnen, und die Anwendung einer desinfizierenden Lösung ist im Vergleich zu der vorangegangenen Abseifung und Alkoholwaschung so wenig zeitraubend und kostspielig, daß man, der bloßen Vereinfachung des Verfahrens zuliebe, darauf nicht verzichten sollte. Dies um so weniger, als einerseits, wie wir gesehen haben, das Ergebnis der auf bloße Alkoholdesinfektion basierten Methoden durchaus nicht ein vollständiges ist und andererseits direkte vergleichende Prüfungen unzweifelhaft die Ueberlegenheit einer kombinierten Methode gegenüber der bloßen Alkoholdesinfektion ergeben haben (VOGEL[163], KLEMM[178], KRÖNIG & FÜTH[79a], FÜTH & MEISSL[79b]). Endlich ist hier zu bemerken, daß auch auf dem Gebiete der Händedesinfektion durch chemische Mittel in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gemacht worden sind. So empfahl J. HAHN[76] die Anwendung des Sublimats in alkoholischer Lösung; nach PAUL & SARWEY[64 VI] sind Aceton und Methylalkohol noch empfehlenswertere Lösungsmittel; neuerdings wiesen BONHOFF[77] und ENGELS[75b] unzweifelhaft die bedeutende Ueberlegenheit alkoholischer Lösungen von Lysoform, Bacillol und Sublamin nach, gegenüber den wässerigen Lösungen derselben Substanzen (selbst wenn

der Anwendung der wässerigen Lösung eine Alkoholwaschung vorausgegangen war). Auf die Brauchbarkeit der beiden organischen Hg-Verbindungen: Hg-äthylendiamincitrat und Hg-äthylendiaminsulfat (= Sublamin) hatten zuerst Krönig & Blumberg[74] hingewiesen; Bestätigungen seitens Blumberg[78], Füth[79], Engels[75a]; zweckmäßig ist insbesondere, daß, wegen Mangels der beim Sublimat so störenden Aetzwirkung auf die Haut, das Sublamin, falls erforderlich, in sehr starken Konzentrationen (bis 1 Proz.) ohne jeden Schaden angewendet werden kann. — Ferner ist eine überaus energische chemische Methode der Händedesinfektion durch ein (frisch zu bereitendes) Gemisch von Kalium-Permanganatlösungen mit Salzsäure (wobei Chlor in statu nascendi wirkt) von Senger[81], sowie von Paul & Krönig[8] angegeben.

Desgleichen ist, wie für das Operationsfeld (vgl. oben S. 531), so auch für die Hände des Chirurgen die Desinfektion mittels Jodtinktur (Brüning[179], Decker[180]), Jod-Jodkaliumlösung (Herzfeld[181]), Jodbenzinoform (Grassmann[182]) mit Erfolg angewendet worden. Viel versprechend sind auch für diesen Zweck die Halogen-Derivate der Kresole (vgl. oben S. 488, sowie bei Okada[183]).

Beiläufig sei noch erwähnt, daß auch Versuche einer auf rein mechanischer Wirkung beruhenden Händedesinfektion gemacht worden sind; hierher gehören Schleichs „Marmorstaubseife“, sowie die Sängersche Sandseife, die sich beide — mögen dieselben auch vortrefflich mechanisch wirkende Mittel sein (Deelemann[73]) — als Desinficiens absolut nicht bewährt haben (Paul & Sarwey[64 III], Krönig & Blumberg[74b], Schenk & Zaufal[5]).

Das Gesamtergebnis der zahlreichen bisher angestellten Versuche über Händedesinfektion lautet leider dahin, daß eine Methode, die sicher und unter allen Umständen andauernde vollständige Keimfreiheit der Hände verbürgt, bis jetzt noch nicht existiert (Paul & Sarwey[64 VI], Gottstein & Blumberg[65], R. Schäffer[82]).

Dabei ist allerdings für praktische Verhältnisse zu beachten, daß die nach einer sorgfältigen Händedesinfektion an der Hand noch zurückbleibenden Mikroben fast ausschließlich Bewohner der tieferen Hautschichten (meist Staphylococc. albus) sind, — während diejenigen Mikroben, mit denen man sich von außen her infiziert, mehr oberflächlich sitzen und daher absichtlich „infizierte“ Hände tatsächlich vollständig sterilisierbar sind (Henke[83], Füth[79], Krönig & Blumberg[74], Speck[185], Seitz[184]); die Versuche gelingen mit Streptokokken und Tetragenes, nicht aber mit dem — als besonders widerstandsfähig bekannten — Staphylococcus pyogenes (Engels[75c], Schumacher[186]). Ob allerdings genügende Berechtigung zu der von Krönig & Blumberg[74] aufgestellten Behauptung vorhanden ist, das Kriterium einer gelungenen Händedesinfektion sei nicht in der Erreichung vollständiger Sterilität, sondern in der Abtötung bekannter absichtlich „infizierender“ Bakterien zu suchen, erscheint doch recht zweifelhaft; keinesfalls aber wird man den genannten Autoren zustimmen können, wenn sie zur Prüfung des Versuchsresultats nicht die Kultur, sondern ausschließlich den Tierversuch heranziehen wollen, indem es nicht darauf ankomme, daß die betr. Erreger abgetötet, sondern nur, daß sie nicht mehr infektiös seien; der Chirurg wird sich, bei den völlig unberechenbaren Verhältnissen der Empfänglichkeit der Gewebe, nur dann mit dem Resultat seiner Händedesinfektion beruhigen können, wenn er der erfolgten definitiven Abtötung der betr. Keime versichert sein kann.

Jedenfalls darf die Erkenntnis, daß eine absolut sichere Händedesinfektion bis heute noch nicht möglich ist, nicht entmutigend

wirken, vielmehr muß sie ein Ansporn sein, bei der Ausführung der Händedesinfektion stets mit größter Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit vorzugehen, um das Möglichste zu erreichen. Auch wird es sich empfehlen, während der Dauer der Operation von Zeit zu Zeit eine erneute Abspülung mit Alkohol und Desinficiens vorzunehmen (MOHAUPT[84], RYDYGIER[187]), da der Keimgehalt desinfizierter Hände (selbst unter steriler Bedeckung, vgl. weiter unten) mit der Zeit zunimmt, teils infolge Mazeration der Oberhaut, teils (auch bei völligem Ausschluß der letzteren) durch den Schweiß, der die in den Drüsengängen sitzenden Bakterien allmählich an die Oberfläche bringt. Um eine solche Ausspülung der Schweißdrüsen schon vor der Operation möglichst zu begünstigen, empfiehlt MOHAUPT[84] möglichst lang ausgedehnte und möglichst heiße Waschung, LÜBBERT[85] sogar Anwendung eines lokalen Heißluftschwitzbades und energische Handmassage während der Einwirkung von Alkohol und Desinficiens.

Die Unzulänglichkeit der bisherigen Händedesinfektionsmethoden quoad vollständige und dauernde Sterilität, hat endlich an das Auskunftsmittel steriler Operationshandschuhe denken lassen. In erster Linie kommen hier die von DÖDERLEIN[86] empfohlenen dünnen Gummihandschuhe in Betracht, welche vollständig undurchlässig sind und dabei leicht durch Auskochen oder (schonender) in aufgespanntem Zustand im Dampf sterilisiert werden können (FLATAU[188], FIEDLER & IWASE[189], MEYER[190], JUVARA & JIAMI[191]); auch haften selbstverständlich die etwa während der Operation von außen an den Handschuh gelangenden Keime nur ganz oberflächlich und sind durch kurzes Abspülen leicht zu beseitigen (DETTMAR[87]). Leider scheinen der Verwendbarkeit dieser Gummihandschuhe beim Operieren praktische Bedenken entgegenzustehen (KÜSTER[88], NÄGELI-AKERBLOM[89]); dagegen herrscht Einstimmigkeit darüber, daß dieselben einen trefflichen Schutz für die Hand gewähren (DÖDERLEIN[87], LENZ[90]); jeder Operateur sollte sich daher derselben bei Vornahme septischer Manipulationen bedienen, um seine Hand vor Berührung mit Infektionsstoffen zu bewahren (FEHLING[192], HAMMESFAHR[193]). — Zum Schutz der Körpergewebe gegen die der Hand des Operateurs etwa anhaftenden Keime sind insbesondere von MIKULICZ[69] Trikothandschuhe empfohlen worden; doch zeigt sich der Keimgehalt ihrer Oberfläche während der Dauer der Operation stets vermehrt, und zwar aus zwei Gründen. Erstens nimmt der Handschuh aus der äußeren Umgebung Keime auf, was übrigens durchaus nicht immer als ein Nachteil angesehen zu werden braucht, indem der Handschuh auch aus der Wunde Keime aufnimmt, d. h. wie ein Tupfer wirkt (OPITZ[91]); zweitens aber (und das ist viel wichtiger) erfolgt während der Operation eine Keimzunahme von der Hand aus (vergl. oben), wie GOTTSTEIN & BLUMBERG[65] einwandfrei auch an solchen Zwirnhandschuhen nachweisen konnten, die vor äußeren Verunreinigungen geschützt, unter Gummihandschuhen getragen wurden. Durch Gebrauch eng gewebter Zwirnhandschuhe und häufigen Wechsel derselben während der Operation lassen sich diese Uebelstände vermeiden; solche Handschuhe halten die Keime in ihren Maschen zurück und geben sie nicht an die Wunde ab, und in der Tat konnte HEILE[92] im Tierversuch mit künstlich infizierten Händen (Tetragenus, Mäuseseptikämie) die Brauchbarkeit dieses Händeschutzes beweisen. Uebrigens läßt sich eine solche Vorsichtsmaßregel auch improvisieren, indem man bei notorisch besonders infektionsgefährlichen Akten der Operation (z. B. bei stumpfem Präparieren) den Finger mit steriler Gaze umwickelt (KLEMM[93]). — Endlich haben mehrere Autoren vorgeschlagen, die Handschuhe durch einen undurchlässigen Ueberzug auf der (vorher desinfizierten und getrockneten) Hand selbst zu ersetzen, der vor jeder Operation erneuert werden könne. MENGE[94] empfahl zuerst zu diesem Zweck (sowie übrigens auch zur Imprägnierung von Trikothandschuhen) einen Paraffin-Xylolüberzug, ferner KOSSMANN[95] das sog. „Chirol“, d. h. eine Lösung von Hartharzen und fetten Oelen in einem Aether-Alkoholgemisch, die an der trockenen Hand binnen 2—3 Minuten zu einem geschmeidigen, nicht klebrigen undurchlässigen Ueberzug erstarrt; der letzterer läßt sich durch Alkoholwaschung leicht wieder entfernen. Vgl. das Referat von KAUSCH[99] über verschiedene derartige Präparate. In den letzten

Jahren wurden zu gleichem Zwecke jodhaltige — und darum an sich stark desinfizierende Präparate empfohlen; so „Chirosoter“ (eine Lösung von Jod und wachsartigen Substanzen in Tetrachlorkohlenstoff (Meissner[194], von Brunn[195], Klapp & Dönitz[196]), — ferner „Dermagummit“, eine jodhaltige Kautschuklösung (Wederhake[197], Wolff-Eisner[199]). Vgl. auch betr. „Gaudanin“ oben S. 531. Indessen zeigten Nachprüfungen seitens Lévai[96], Erler[98], Schäffer[97] und Becker[198], daß alle diese Ueberzüge sehr bald, schon binnen weniger Minuten Kontinuitätstrennungen aufweisen, und daß insbesondere mit zunehmender Schweißsekretion die der Hand anhaftenden Bakterien (an spezifischen Keimen nachgewiesen) durch den Ueberzug hindurchgeschwemmt werden. Diese vermeintlich „desinfizierenden“ Hautüberzüge sind daher, als ganz unsicher wirkend, aufzugeben.

Literatur.

1. Schimmelbusch, ref. Baumgartens Jahresber., **1891**, S. 621; „Anleitung zur aseptischen Wundbehandlung“, Berlin, Hirschwald, **1892**.
2. Ihle, Arch. f. klin. Chir., Bd. 48, 811, **1894**.
3. Polak, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 36.
4. Schleich, „Neue Methoden der Wundbehandlung“, 2. Aufl., Berlin, Springer, **1900**.
5. Schenk & Zaufal, Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 15.
6. Winternitz, Berl. klin. Wochenschr., **1900**, Nr. 9.
7. Kutner, „Technik und prakt. Bedeutung der Asepsis bei Behandlung der Harnleiden“, Berlin, Hirschwald, **1897**.
8. Ehrmann, Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 8, therap. Beilage. S. 62.
9. Katzenstein, ref. Baumgartens Jahresber., **1900**, Nr. 37.
10. Loeb, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 5.
11. Delaginière, Progrès méd., T. 17, 295, **1889**.
12. Braun, Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 15.

13a. Krönig, Centralbl. f. Gynäkol., **1894**, S. 650.
13b. — Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 44—45.
13c. — Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 44.
14a. Brunner, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 6, 98, **1891**.
14b. — Ebenda, Bd. 7, Nr. 2, **1891**.

15. Poppert, Deutsche med. Wochenschr., **1896**, S. 767.
16. Orlandi, Centralbl. f. Chir., **1897**, Nr. 6.
17. Schäffer, Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 30—34.
18. Braatz, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 7, 70, **1891**.
19. Jacobi, Diss. Göttingen **1897**.
20. Hofmeister, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 16, Nr. 3, **1896**.
21. Halban & Hlawaczek, Wiener klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 18.
22. Vollmer, Centralbl. f. Gynäkol., **1894**, S. 650.
23. Kossmann, Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 39.
24. Darling, Journ. Boston soc. of med. sc., Vol. 3, 269, **1899**.
25. Elsberg, Centralbl. f. Chir., **1900**, Nr. 21.
26. Répin, Ann. Pasteur, **1894**, p. 170.
27. Saul, Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 2.
28. Thomalla, Ebenda, **1898**, Nr. 15.
29. Turner & Krupin, Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 21.
30. Fessler, Münch. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 14.
31. Dührssen, Deutsche med. Wochenschr., **1892**, Nr. 11.
32. Lister, Brit. med. journ., **1889**, p. 1023.
33. Davidsohn, Berl. klin. Wochenschr., **1889**, Nr. 44.
34. Schlange, Centralbl. f. Chir., **1887**, Nr. 25 (Kongreßbeilage).
35. v. Eiselsberg, Wien. med. Wochenschr., **1887**, Nr. 19/21.
36. Laplace, Deutsche med. Wochenschr., **1887**, Nr. 40.
37. Benzon, ref. Baumgartens Jahresber., **1889**, S. 594.
38. Ehlers, ref. ebenda, **1889**, S. 595.
39. Löffler, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 2, 102, **1887**.
40. Pfuhl, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., Bd. 19, Nr. 4, **1892**.
41. Marinucci, Rif. med., **1891**, Nr. 25.

42. FRANKE, Gräfes Arch. f. Ophthalmol., Bd. 37, 92, **1891**.
43. FERRARI, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 4, 744, **1888**.
44. SIDLER, ref. ebenda, Bd. 29, 463, **1901**.
45. v. SICHERER,, Arch. f. Augenheilk., Bd. 39, Nr. 1, **1899**.
46a. LAUENSTEIN, Arch. f. klin. Chir., Bd. 53, **1896**.
46b. — Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 30.
47. SAMTER, Arch. f. klin. Chir., Bd. 53, **1896**.
48. GOTTSTEIN, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 24, 129, **1899**.
49. SCHUMACHER, Ebenda, Bd. 29, Nr. 3, **1901**.
50. LANDERER & KRÄMER, Centralbl. f. Chir., **1898**, Nr. 8.
51. KÜMMELL, Ebenda, **1885**, S. 26; **1886**, S. 289; Deutsche med. Wochenschr., **1885**, S. 370; **1886**, S. 555.
52. FORSTER, Centralbl. f. klin. Med., **1885**, Nr. 18.
53a. FÜRBRINGER, Untersuchungen und Vorschriften für die Desinfektion der Hände des Arztes usw. Wiesbaden, Bergmann, **1888**.
53b. — Deutsche med. Wochenschr., **1889**, Nr. 2 u. 48.
53c. — Ebenda, **1895**, Nr. 3.
53d. — Ebenda, **1899**, Nr. 49.
54. BOLL, Ebenda, **1890**, Nr. 17.
55a. LANDSBERG, Diss. Breslau **1888** und Vierteljahrsschr. f. Dermat., **1888**.
55b. — Deutsche med. Wochenschr., **1889**, Nr. 2.
56. KRÖNIG, Centralbl. f. Gynäkol., **1894**, S. 1346.
57. AHLFELD & VAHLE, Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 6.
58. REINIKE, Centralbl. f. Gynäkol., **1894**, S. 1189.
59a. AHLFELD, Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 24; **1896**, Nr. 23; **1897**, Nr. 8; Monatsh. f. Geburth. u. Gynäkol., Bd. 10, Nr. 1/2, **1899**.
59b. — Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1898**, Nr. 17/18.
59c. — Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 20.
60. RIELÄNDER, Zeitschr. f. Geburth. u. Gynäkol., Bd. 47, Nr. 1.
61. FELL, Ebenda, Nr. 3.
62. FÜRBRINGER & FREYHAN, Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 6.
63. DANIELSOHN & HESS, Ebenda, **1902**, Nr. 37.
64. PAUL & SARWEY, I (Methodik), Münch. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 49; II (Heißwasseralkoholmethode), ebenda, Nr. 51; III—V (Marmorstaubseife, Seifenspiritus usw.), ebenda, **1900**, Nr. 27—31; VI (Schlußfolgerungen), ebenda, **1901**, Nr. 36—38.
65. GOTTSTEIN & BLUMBERG, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, Nr. 34.
66. TJADEN, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 38, Nr. 3, **1898**; ebenda, Bd. 41, Nr. 1, **1899**.
67. BUMM, Monatsh. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 10, Nr. 3, **1899**.
68. HÄGLER, Händereinigung, Händedesinfektion und Händeschutz. Basel **1900**.
69. MIKULICZ, Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 24.
70. Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1900**, Nr. 1.
71. HANEL, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 26, 475.
72. PFÖRRINGER, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 30.
73. DEELEMANN, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1900**, Nr. 8/9.
73. KRÖNIG, Centralbl. f. Gynäkol., **1899**, Nr. 45.
74a. KRÖNIG & BLUMBERG, Beitr. z. Händedesinfek. Leipzig, Georgi, **1900**.
74b. — Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 29/30.
75a. ENGELS, Arch. f. Hyg., Bd. 45, Nr. 3 u. 4, **1902**.
75b. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Nr. 8, **1903**.
75c. — Ebenda, Bd. 34, 84, **1903**.
76. HAHN, J., Centralbl. f. Chir., **1900**, Nr. 40.
77. BONHOFF, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, 641, **1902**.
78. BLUMBERG, Arch. f. klin. Chir., Bd. 64, **1901**.
79. FÜTH, Centralbl. f. Gynäkol., **1902**, Nr. 39.
79a. KRÖNIG & FÜTH, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 16, 847.
79b. FÜTH & MEISSL, Arch. f. Gynäkol., Bd. 72.
80. SENGER, Arch. f. klin. Chir., Bd. 59, Nr. 2, **1899**.
81. PAUL & KRÖNIG, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, **1897**.
82. SCHÄFFER, R., Berl. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 9.
83. HENKE, Arb. a. d. pathol. Inst. d. Univ. Tübingen, Bd. 2, Nr. 1, **1894**.
84. MOHAUPT, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 58, 141, **1901**.

85. Lübbert, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., Bd. 30, 559, **1901**.
86. Döderlein, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 1, 1, **1898**; Centralbl. f. Gynäkol., **1898**, Nr. 26; Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 50; Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 42.
87. Dettmer, Arch. f. klin. Chir., Bd. 62, 384, **1900**.
88. Küster, Ebenda, S. 339.
89. Nägeli-Akerblom, Therap. Monatsh., **1900**.
90. Lanz, Münch. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 15.
91. Opitz, Berl. klin. Wochenschr., **1898**, Nr. 39.
92. Heile, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 32, Nr. 3, **1901**.
93. Klemm, Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 37.
94. Menge, Münch. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 4.
95. Kossmann, Centralbl. f. Chir., **1900**, Nr. 23 u. 38.
96. Lévai, Ebenda, Nr. 29.
97. Schäffer, Ebenda, **1901**, Nr. 4.
98. Erler, Fortschr. d. Med., **1900**, Nr. 23.
99. Kausch, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 31, 1, **1902**.
100. Conradi, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1015.
101. Goldberg, Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane, Bd. 13, Nr. 8, **1902**; Deutsche med. Wochenschr., **1904**, 239.
102. Fuld, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 20.
103. Wederhake, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 50.
104. Bocchia, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 46, 697.
105. Kleinertz, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 36.
106. Bertarelli & Bocchia, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 50, 624, **1909**.
107. Heinemann, Fortschr. d. Med., **1908**, Nr. 15.
108. Hoffmann, Desinfektion, Bd. 1, Nr. 1, **1908**.
109. Kuhn, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 2483; Centralbl. f. Chir., **1909**, Nr. 46.
110. Heerfordt, Arch. f. klin. Chir., Bd. 85, Nr. 1, **1907**.
111. Bertarelli, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, Nr. 4.
112. Lister, Brit. med. journ., **1908**, Jan.
113. Stich, Centralbl. f. Chir., **1906**, Nr. 46.
114. Credé, Ebenda, **1908**, Nr. 9.
115. Haist, Arch. f. klin. Chir., Bd. 88, Nr. 4, **1909**.
116. Martin, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 70, **1903**.
117. della Rosa, Gazz. degli osp., **1903**, Nr. 143.
118. Mc Donald, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 407.
119. Bertelsmann, Centralbl. f. Chir., **1911**, Nr. 3.
120. Lentz & Lockemann, Klin. Jahrbuch, Bd. 20, 566, **1909**.
121. Woithe, Med. Klin., **1909**, Nr. 26/27.
122. Nonnotte, Compt. rend. soc. Biol., Paris **1908**, Nr. 7.
123. Krug, Therap. Monatsh., **1902**, Nr. 6.
124. Kuhn, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 48.
125. Levy & Bruns, Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 8; Grenzgeb. d. Med. und Chir., Bd. 10, 235.
126. Schmiedecke, Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 11.
127. Hallwachs, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, Nr. 3, **1910**.
128. Sikemeier, Arch. f. klin. Med., **1904**.
129a. v. Herff, Ther. der Gegenw., **1909**, S. 573.
129b. — Centralbl. f. Chir., **1909**, Nr. 52.
130a. Zabludowski, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 405.
130b. — Centralbl. f. Chir., **1910**, Nr. 8.
131. Zatti, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 48, Nr. 18, **1911**.
131a. Döderlein, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 569.
132. Littauer, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1031.
133. Grossich, Centralbl. f. Chir., Bd. 35, Nr. 44; Allg. Wien. med. Zeitg., 55. Jahrg., Nr. 45, **1910**; Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 43.
134. Langemak, Centralbl. f. Chir., **1910**, Nr. 24.
134a. Hesse, Ebenda, Nr. 15.
135. Lanz, Ebenda, Nr. 25.
136. Knoke, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 965.

137. König, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 17.
138. Kratochvil, Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 47.
139. Federmann, Berlin. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 7.
140. Kutscher, Ebenda, Nr. 9.
141. Unger, Ebenda, Nr. 2.
142. Müller, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 1566.
143. Streitberger, Ebenda, S. 1365.
144. Grekow, Arch. f. klin. Chir., Bd. 90, Nr. 4, **1909**.
145. Braun, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1910**, Nr. 17.
146. Gley, Presse méd., **1909**, Nr. 57.
147. Hofmann, Münch. med. Wochenschr., **1911**, S. 193.
148. Brewitt, Ebenda, **1910**, S. 289.
149. Stretton, Brit. med. journ., **1910**, Vol. 1.
150. Waterhouse & Fenwick, Lancet, **1910**, Vol. 1, 1063.
151. Turner, Ebenda, **1911**, Vol. 1, 733.
152. Nast-Kolb, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 292.
153. Donati, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 620.
154. Laurens, ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 46, 693, **1910**.
155. Heusner, Centralbl. f. Chir., **1906**, Nr. 8.
156. Frank, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 644.
157. Brunn, Ebenda, **1908**, S. 893.
158. Pürchhauer, Ebenda, **1910**, S. 2186.
159. Bogdan, Centralbl. f. Chir., **1910**, Nr. 3.
160. Jungengel, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 625.
161. Payr, Ebenda, **1911**, S. 1876.
162. Schanz, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 1532.
163. Vogel, Ebenda, **1905**, Nr. 30.
164. v. Brunn, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 17.
165. Sarwey, Bakt. Unters. über Hautdesinf. und ihre Ergebnisse für die Praxis. Berlin, Hirschwald, **1905**; Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 1.
166. Füth & Mohaupt, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 18, Nr. 6, **1904**.
167. Selter, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 1563.
168. Kutscher, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr .17.
169a. v. Herff, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 30.
169b. — Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 425.
170. Schumburg, Arch. f. klin. Chir., Bd. 79, **1906**; Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1907**, Nr. 19; Deutsche med. Wochenschr., **1908**, S. 330; **1910**, S. 1075; **1911**, S. 921.
171. Igersheimer, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 40, Nr. 3, **1906**.
172. — Veröff. a. d. Gebiet d. Militär-Sanitätswesens, Nr. 44. Berlin, Hirschwald, **1910**; ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 49, Nr. 25, **1911**.
173. Heck, Arb. a. d. Institut f. Infektionskrankh. Bern, **1909**, Nr. 3.
174. Meissner, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 58, **1908**.
175. Oeri, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 63, Nr. 3, **1908**.
176. Pfisterer, Ebenda.
177. Sick, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 789 u. 1264.
178. Klemm, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 75, Nr. 5/6.
179. Brüning, Arch. f. klin. Chir., Bd. 94, Nr. 3, **1911**.
180. Decker, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 1078.
181. Herzfeld, Centralbl. f. Chir., **1909**, Nr. 24.
182. Grassmann, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 42/43.
183. Okada, Inaug.-Diss. Gießen **1910**; ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 49, Nr. 23.
184. Seitz, Ebenda, Orig., Bd. 37, Nr. 5.
185. Speck, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, **1905**.
186. Schumacher, Arch. f. Gynäkol., Bd. 68, 399.
187. Rydygier, Centralbl. f. Chir., **1904**, Nr. 14.
188. Flatau, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 13.
189. Fiedler & Iwase, Ebenda, S. 1721.
190. Heye, Ebenda, **1909**, S. 71.
191. Juvara & Jiami, Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 30.
192. Fehling, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 33.

193. HAMMESFAHR, Ebenda, Nr. 29.
194. MEISSNER, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 54, 699, **1907**.
195. v. BRUNN, Ebenda.
196. KLAPP & DÖNITZ, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 34.
197. WEDERHAKE, Centralbl. f. Chir., **1907**, Nr. 23.
197a. — Med. Klinik, **1908**, Nr. 33.
198. BECKER, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, S. 2172; Münch. med. Wochenschrift, **1908**, Nr. 11.
199. WOLFF-EISNER, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 52, Nr. 2, **1909**.

IX.

Chemische Desinfektionslehre.

Von

Prof. Dr. **Emil Bürgi**

in Bern.

Mit 4 Figuren im Text.

A. Allgemeines.

Der Begriff der Desinfektion schließt wörtlich genommen alles ein, was die Infektion beseitigt. Dementsprechend versteht man unter desinfizierenden Substanzen die das infizierende Agens vernichtenden chemischen Mittel und stellt sie ihrer Wirkung nach in einen gewissen Gegensatz zu den Antiseptika, die nur einen entwickelungshemmenden Einfluß auf Parasiten ausüben. Diese Abgrenzung ist aus praktischen und theoretischen Gründen notwendig. Da es jedoch in den meisten Fällen die gleichen Stoffe sind, die je nach ihrer Menge und Konzentration und je nach der Art des beeinflußten Mikroorganismus und seines Milieus bald antiseptisch, bald desinfizierend wirken, da ferner die biologischen Verhältnisse der Wachstumsbehinderung einerseits, und die Bedingungen des Zelltodes andererseits wenig geklärt sind, kann in der vorliegenden Abhandlung zwischen entwickelungsstörenden und abtötenden Substanzen keine bestimmte trennende Linie gezogen werden, und der grundsätzliche Unterschied soll nur dann Erwähnung finden, wenn er zur Besprechung chemischer oder chemisch-physikalischer Fragen Anlaß gibt.

Wir kennen allgemeine, d. h. alle oder nahezu alle Parasiten schädigende und spezifische, d. h. nur auf einen einzelnen Mikroorganismus oder eine einzelne Gruppe von Mikroorganismen wirkende Desinfektionsmittel. Da die infizierenden Keime ohne Ausnahme lebende Organismen sind, darf man wohl annehmen, daß die ersten allgemeine, die zweiten spezifische Zellgifte sind. An Stelle des Ausdruckes Zellgift findet man häufiger die Bezeichnung Protoplasmagift. Darunter versteht der Pharmakologe eine Substanz, die jedes lebende Protoplasma schädigt, ohne dabei makroskopisch oder mikroskopisch wahrnehmbare Veränderungen erzeugen zu müssen. Das Protoplasmagift steht daher in einem Gegensatz einerseits zu den Aetzmitteln, die eine sichtbare Gewebszerstörung verursachen, anderer-

seits zu den Giften, die nur bestimmte Organe und Organteile angreifen, also eine Auswahl treffen. Das Wort Protoplasmagift ist aber durch die Bezeichnung „Zellgift“ zu ersetzen, da in den meisten Fällen nur die Wirkung auf die Zelle im ganzen sicher steht und durchaus nicht gesagt werden kann, ob das Protoplasma oder der Kern eine direkte Schädigung erleiden. Ehrlich und seine Schüler konnten in einzelnen Fällen sogar mit Bestimmtheit die isolierte Wirkung auf den Kern feststellen. Allerdings handelte es sich dabei um spezifisch wirkende und im strengsten Sinne des Wortes antiseptische, nicht desinfizierende Substanzen. Dennoch dürfte diese ebenso wichtige als seltene Beobachtung hier erwähnt werden.

Noch besser als von Zellgiften schlechthin spricht man von allgemeinen Zellgiften; denn jedes Gift ist eigentlich ein Zellgift.

Allgemeine Desinfektionsmittel sind gewöhnlich auch allgemeine Zellgifte, doch brauchen sie das theoretisch nicht unbedingt zu sein. Man könnte sich sehr wohl Substanzen denken, die nur zu besonderen Stoffen des Bakterienleibes, nicht aber zu denen anderer Zellen in Beziehung treten. Dagegen müssen eigentliche allgemeine Zellgifte auch allgemeine Desinfektionsmittel sein. Als Beispiel mögen hier die Narkotica der Fettreihe erwähnt werden, die man mehr wegen ihrer Wirkung auf das Zentralnervensystem kennt, die aber tatsächlich auch desinfizierende Eigenschaften haben.

Zwischen den allgemeinen und den spezifischen Desinfektionsmitteln gibt es keine scharfe Grenze. Allgemeine Zellgifte können dennoch unter besonderen Bedingungen spezifisch wirken, und umgekehrt. Als Beispiel diene das Quecksilber, resp. seine Salze. Sie sind ganz unzweifelhaft allgemeine Zellgifte, die jedes Gewebe ohne Ausnahme schädigen und töten können. In kleineren Dosen wirken sie aber spezifisch auf luetische Veränderungen, ohne dabei den Gesamtorganismus wesentlich zu beeinflussen.

Der Grund, warum ein allgemeines Desinfektionsmittel unter besonderen Verhältnissen ein spezifisches sein kann, ist nicht immer derselbe. Es kann eine besonders starke Empfindlichkeit oder Verwandtschaft eines bestimmten Mikroorganismus gegen das Mittel vorliegen, es können aber auch ganz andere Ursachen maßgebend sein. Eines darf jedenfalls nicht vergessen werden: Wenn es auch allgemeine Zellgifte gibt, d. h. Gifte, gegen die alle Zellen empfindlich sind, so gibt es doch keine Gifte, gegen die alle Zellen ohne Ausnahme gleich empfindlich sind.

Eine chemische oder chemisch-physikalische Betrachtung des Desinfektionsprozesses hat mit all den Schwierigkeiten zu rechnen, die sich einer Uebertragung der in der unbelebten Welt herrschenden Gesetze auf die Eigenschaften der lebendigen Substanz immer entgegenstellen. Man mag sich die Abtötung eines Mikroorganismus genau wie die Vergiftung einer jeden anderen Zelle als einen durch Verschiebung chemischer oder physikalischer Verhältnisse bedingten Vorgang denken, unter allen Umständen ist nur der eine der zwei reagierenden Stoffe, nämlich das Desinfektionsmittel, ein relativ einfacher, genau zu definierender Körper, der andere stellt ein lebendiges Wesen, also ein ungemein kompliziertes, in seiner Zusammensetzung nur teilweise bekanntes Etwas dar. Auch für ein von vitalistischen Vorstellungen reines Denken wird es unmöglich, das pharmakologische Geschehen, gestützt auf chemisch-physikalische Vorstellungen, zu überblicken. Eine jede Zelle besteht aus morphologisch mehr oder weniger scharf getrennten Abschnitten, von denen uns hier namentlich die Hüllen und das Innere interessieren müssen. Chemisch betrachtet ist sie ein Gemisch von zahlreichen, einfachen und hoch-

komplizierten Stoffen, die zum Teil in Form flüssiger und halbflüssiger Kolloide, zum Teil als Kristalloide vorhanden, zum Teil untereinander gemengt, zum Teil durch innere Membranen voneinander räumlich geschieden sind. Einige Substanzen haben sich zu alledem mehr oder weniger fest miteinander verbunden. Der Tod einer Zelle wäre chemisch als ein dauernder Stillstand der ihr im Leben eigenen, auf- und abbauenden Prozesse zu bezeichnen, dem der Zerfall der unbeständigen Stoffe zum Teil unter Mitwirkung der autolytischen Fermente folgt. Gewöhnlich nimmt man an, daß ein Gift einen Mikroorganismus nur töten kann, wenn es seine Hüllen zu durchdringen vermag. Doch läßt sich auch der Fall denken, daß ein die Zelle umspülendes Gift die Assimilationsprozesse hindert und dadurch indirekt das Leben aufhebt. Das gleiche könnte auch von den Hüllen aus geschehen. Ist die schädigende Substanz in das Innere eingedrungen, so kann sie durch Bildung von mehr oder weniger festen Verbindungen den Zellchemismus grundsätzlich ändern, sie kann aber auch bei bloß physikalischer Auflösung in den Zellbestandteilen den zum Leben notwendigen Stoffwechsel hindern oder eine Zustandsänderung der Kolloide bedingen. Alle diese Prozesse — auch die chemischen Bedingungen — sind unter Umständen reversibel. Sie führen zunächst mit oder ohne vorhergehende Erregung zu Lähmungen, die bei längerer Dauer den Tod nach sich ziehen. Diese Darstellung soll nicht etwa alle Möglichkeiten ausschöpfen, sondern nur einen ungefähren Begriff von der Vielheit der Vorgänge geben, die sich bei der Desinfektion abspielen können. Bei der großen Zahl chemisch verschiedenartiger Zellstoffe und Desinfektionsmittel, die miteinander in chemische oder physikalische Beziehungen treten können, ist ein einheitlicher letzter Grund der abtötenden Wirkung nicht anzunehmen. Jedes Desinficiens oder wenigstens jede Gruppe von Desinfizientien hat wohl eine besondere Art, die Mikroorganismen anzugreifen, und die verschiedenen Parasiten verhalten sich dem gleichen Mittel gegenüber ungleich. Die Ansichten der verschiedensten Autoren lauten in dieser Hinsicht so übereinstimmend, daß auf die Hervorhebung einzelner Namen verzichtet werden kann.

Die Endursache der Desinfektion ist für keinen einzigen Fall sicher festgestellt. Daß sie chemischer oder physikalischer Natur ist, entspricht den herrschenden Hypothesen, denen die größte Wahrscheinlichkeit zukommt, ist aber im strengen Sinne des Wortes auch nicht bewiesen.

Erwähnen möchte ich an dieser Stelle die Theorie, die Verworn von den Wirkungen der Narkotika gegeben und reichlich experimentell gestützt hat. Sie unterdrücken nach seinen Untersuchungen, die freilich nicht ohne Widerspruch geblieben sind, die Fähigkeit der Nervenzellen, Oxydationen auszuführen, und ändern dadurch deren Stoffwechsel von Grund aus. Die nächstliegende Ursache zu diesem nachgewiesenen Einfluß der Narkotika sucht Verworn in einer Behinderung der Sauerstoffübertragung in die lebende Substanz. Wir wollen uns hier nicht mit der Frage befassen, ob die durch die Narkotika tatsächlich bewirkte akute Erstickung der Zellen wirklich den ersten und eigentlichen Grund der Lähmung oder nur eine ihrer Folgen darstellt. Da die Narkotika der Fettreihe wenigstens teilweise auch Desinficientien sind, kann die Beobachtung Verworns vielleicht auch für die abtötende Kraft dieser Substanzen O-bedürftigen Mikroorganismen gegenüber Gültigkeit haben. Wir hätten dann zum ersten Male einen tieferen Einblick in das chemische Geschehen bei einem bestimmten Desinfektionsprozesse gewonnen. Zu ähnlich einfachen Vorstellungen führen Auffassungen, wie sie H. Meyer für die lipoidlöslichen Narkotika geltend gemacht hat. Man kann annehmen, daß diese und viele andere Substanzen die

Zellmembranen undurchlässig machen und damit den natürlichen Stoffwechsel unterdrücken. Die Impermeabilität kann eine totale oder partielle sein, sie kann für die Richtung von außen nach innen oder für die von innen nach außen oder für beide gelten, sie kann alle Stoffe oder nur einzelne betreffen, dennoch muß sie eine schwere Störung oder auch den Tod der Zelle bedingen. Die Untersuchungen Zanggers sind es namentlich, welche uns über die Wichtigkeit und die leichte Beeinflußbarkeit der Zellmembranen aufgeklärt haben. W. Straub zeigte, daß die für einzelne Vergiftungen maßgebende Membrandeformation oft nur während des Durchtrittes eines Giftes durch die Zellhaut besteht. Ist Ruhe eingetreten, also das chemisch-physikalische Gleichgewicht zwischen Innensubstanz und Umspülungsflüssigkeit erreicht, verschwinden oder vermindern sich die Vergiftungssymptome, selbst wenn dann das Zellinnere das Maximum des Giftes aufgenommen hat. Diese kinetische Wirkungsweise ist für einige Fälle bewiesen und muß daher erwähnt werden, trotzdem sie bis dahin bei Desinfektionsvorgängen nicht experimentell geprüft wurde und vielleicht überhaupt nur beschränkte Gültigkeit hat.

Im Gegensatz zu diesen physikalischen Auffassungen der Giftwirkung steht die bekannte Rezeptorenlehre Ehrlichs. Nach ihr ist der Vergiftungsvorgang chemischer Natur, bedingt durch die Bindung des Giftes an einen bestimmten Stoff, den Rezeptor der Zelle. Der Rezeptor kann für ein einzelnes Gift oder für eine ganze Giftgruppe eingestellt sein. Die Anschauung Ehrlichs hat den Vorzug großer Bildlichkeit und relativer Einfachheit. Der glückliche Ausdruck „Rezeptor" kann auch bei physikalischen Vorgängen verwendet werden und würde dann z. B. die lösende Substanz bedeuten (Bürgi).

Will man also den Prozeß der Abtötung von Mikroorganismen auf physikalische oder chemische Zustandsänderungen zurückführen, so drängen sich eine Reihe von Fragen auf, von denen wir vorderhand nur die hauptsächlichsten herausgreifen wollen. Sie lauten:

1) Entspricht der Verlauf der Desinfektion den Gesetzen einer chemischen Reaktion oder nicht?
2) Wenn ja, sind physikalische Vorgänge mitbeteiligt?
3) Um was für chemische bzw. physikalische Veränderungen handelt es sich?
4) Betreffen die desinfizierenden Prozesse die Zellmembran oder das Zellinnere?
5) Inwiefern bedingen sie den Tod der Zelle?

Zahlreiche Nebenfragen sind schon aus dem vorher Mitgeteilten ohne Schwierigkeiten ableitbar.

B. Die Desinfektion als chemische Reaktion.

Ohne sich speziell mit der Frage zu befassen, was für chemische Reaktionen bei dem Prozesse der Abtötung von Mikroorganismen erfolgen, haben eine Anzahl Forscher die chemische Natur des Desinfektionsvorganges aus der Art seines Verlaufes zu begründen gesucht. Der von ihnen aufgestellte Hauptsatz lautet: Die Desinfektion geht nach der Gleichung einer monomolekularen Reaktion vor sich. Monomolekular nennen wir einen chemischen Vorgang, bei welchem nur ein Molekül eine Umsetzung erleidet. Das gewöhnliche Beispiel für eine solche Reaktion bildet die Spaltung von Rohrzuckermolekülen durch die Wasserstoff-Ionen von Säuren. Der eine der Stoffe — und zwar der unveränderliche — ist bei unimolekularen Reaktionen meist in großem Ueberschuß vorhanden. Im Desinfektionsvorgang würde er durch das desinfizierende Agens dargestellt. Das Verhältnis zwischen der umgesetzten Stoffmenge und dem hierfür notwendigen Zeitmaß nennt man Reaktionsgeschwindigkeit. Sie ist in jedem Momente der noch nicht umgesetzten Substanzmenge

proportional und hängt im übrigen namentlich von der Konzentration des einwirkenden Stoffes und der Temperatur ab.

Nennen wir t die Zeit, in der y Mole einer ursprünglichen Menge a zerlegt worden sind, und betrachten das kleinste Zeitmaß dt, so kommen wir zu der Gleichung

$$-\frac{dy}{dt} = (a-y)\,k$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit ist durch den Bruch $\frac{dy}{dt}$ ausgedrückt, sie muß immer zu der noch nicht zersetzten Stoffmenge a—y in Proportion stehen. Der Wert k bedeutet eine Konstante, die für jede Reaktion gesondert festzustellen ist. $\frac{dy}{dt}$ trägt in der Formel ein negatives Vorzeichen, denn während die Zeit zunimmt, vermindert sich die Konzentration des sich umsetzenden Stoffes. Bei bimolekularen Reaktionen ist die Reaktionsgeschwindigkeit dem Produkte der beiden Konzentrationen proportional. Die Gleichung der monomolekularen Reaktion lautet auf den Desinfektionsvorgang übertragen

$$-\frac{db}{dt} = (B-b)\,k$$

Was t und k bedeuten, haben wir schon erwähnt. B stellt die ursprüngliche Bakterienzahl dar, b die nach der Zeit t abgetötete; B—b also die noch vorhandene Bakterienmenge; k wird auch als Desinfektionsgeschwindigkeitskonstante bezeichnet.

Wenn man die Zahl der in einer beliebigen Zeit abgetöteten Bakterien bestimmen will, so integriert man die Gleichung und gelangt dann zu dem Ausdruck:

$$k = \frac{1}{t} \cdot \log \frac{b}{B-b}$$

Aus dieser Formel berechnete Reichenbach schließlich den Wert für B—b $= a \cdot 10^{-kt}$.

Wenn diese Gleichungen richtig sein sollen, so muß natürlich k bei konstanter Temperatur, aber bei wechselnden Werten von B, b und t, konstant bleiben (siehe u. a. die Darstellung von Croner). Die ersten, die auf bestimmte mathematische Beziehungen zwischen den verschiedenen Bestandteilen eines Desinfektionsgemisches aufmerksam gemacht haben, waren Paul und Krönig. Genaue Berechnungen stellten sie indessen nicht an. Dagegen findet sich in ihrer Arbeit eine mathematische Darstellung ihrer Resultate durch Ikeda. Er stellte für die Abtötung von Milzbrandsporen durch Sublimat die Formel auf:

$$\frac{n_1}{n_2} \cdot \frac{t}{t_2} = \text{konstant.}$$

n_1 und n_2 bezeichnen die Zahl der überlebenden Bakterien in den Zeiten t_1 und t_2.

Ikeda hatte wie später Hariette Chick die Zeiten, die bis zur Abtötung eines bestimmten Teiles der ursprünglichen Bakterienzahl verstreichen, als Grundlage für seine Berechnungen genommen. Seine mathematischen Darstellungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, sagen in der Hauptsache aus, daß Konzentration und Desinfektionszeit einander umgekehrt proportional sind. Nicht ihm, sondern Madsen & Nymen kommt das Verdienst zu, zuerst auf die Aehnlichkeit des Desinfektionsprozesses mit dem Gang einer monomolekularen Reaktion aufmerksam gemacht zu haben. Sie berechneten diesen Zusammenhang zunächst auch aus den Ergebnissen von Paul & Krönig, denen sie eigene Untersuchungen beifügten. Nach ihren Angaben ist die Uebereinstimmung der beiden Vorgänge eine vollständige. Wenn sie die Bakterienzahl auf die Ordinate, die Zeiten auf die Abszisse eines Ordinatensystems eintrugen, erhielten sie eine

Kurve, die nach der Abszisse andauernd und von Anfang an konvex verlief. Die Sporenzahl sank einer Kurve entlang, die die Abszissenachse als Asymptote hatte und konnte also theoretisch nie gleich Null werden (s. Fig. 1).

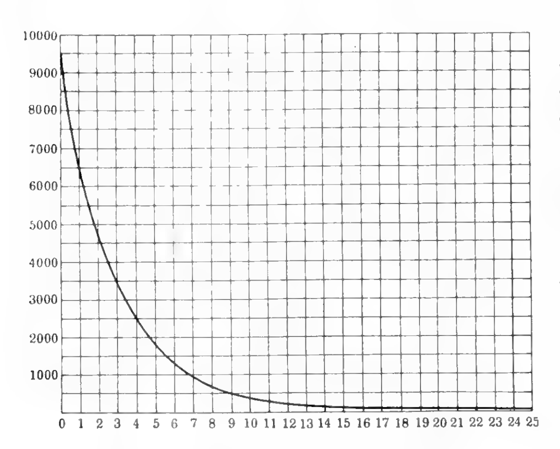


Fig. 1. Nach Madsen & Nyman.

Tatsächlich sind denn auch die letzten Keime außerordentlich schwer abzutöten, wie uns namentlich die Versuche von Ottolenghi gelehrt haben. Nicht lange nach Madsen & Nyman veröffentlichte H. Chick ähnliche Ergebnisse ausgedehnter Untersuchungen. Auch sie fand eine annähernde Uebereinstimmung zwischen dem Verlauf des Desinfektionsprozesses und einer monomolekularen Reaktion. Die Analogie war am klarsten bei Verwendung von Milzbrandsporen als Testobjekt und Sublimat als Desinficiens. Versuche mit Paratyphusbacillen ergaben dagegen ein wesentlich abweichendes Resultat. Die Reaktionsgeschwindigkeit nahm bedeutend schneller ab, als man der Formel nach hätte erwarten sollen. Die eingehendsten neueren Ermittelungen des Reaktionsvorganges bei der Desinfektion verdanken wir Th. Paul sowie seinen Mitarbeitern G. Birstein und A. Reuss. Paul untersuchte zuerst den zeitlichen Verlauf des Absterbens trockener Bakterien bei niederen Temperaturen. Der chemische Vorgang wurde — wohl nicht mit ausreichender Begründung — als reiner Oxydationsprozeß angesprochen. Die Atmung der an Granaten angetrockneten Bakterien (Staphylokokken) „geht wenn auch in beschränktem Maße, weiter vor sich, und es muß in den Bakterien hierfür eine gewisse Menge von oxydierbaren Stoffen vorhanden sein, welche durch den die Zellmembranen durchdringenden Sauerstoff allmählich oxydiert werden“. Es handelt sich also um eine chemische Reaktion in einem heterogenen System, in welchem die Reaktionsgeschwindigkeit in jedem Augenblick von der Konzentration = Dichte der gasförmigen Phase und der Größe der Berührungsfläche zwischen Gas und festem Stoff, ferner von der Temperatur abhängig ist. Inwiefern auch die Diffusionsgeschwindigkeit des Gases eine Rolle spielt, werden wir später besprechen. Die Reaktionsgeschwindigkeit verläuft in jedem Zeitmomente nach der Gleichung

$$v = k \cdot CO,$$

wobei k eine Konstante, c die (in diesen Versuchen stets gleichbleibende) Konzentration, O die Oberfläche (Berührungsfläche) bedeutet. Da O durch die Zahl der in jeder Zeit noch lebenden Bakterien ausgedrückt werden kann, gelangt Paul auch hier zu der Formel

$$K = \frac{1}{t} \cdot 2{,}302 \log \frac{N}{N-n}$$

die sich nur durch den Faktor 2,302 von den oben angegebenen Gleichungen einer monomolekularen Reaktion unterscheidet. N und n entsprechen B und b der früheren Formel. Auch die im Texte stehende Kurve entspricht demnach der von MADSEN & NYMAN zuerst für den Desinfektionsverlauf aufgestellten. In weiteren Versuchen fanden PAUL, BIRSTEIN & REUSS die Gültigkeit der monomolekularen Gleichung auch bei verschiedenen anderen Desinfektionsprozessen im allgemeinen bestätigt.

Bis dahin wurde der Verlauf des Desinfektionsprozesses nur bei einer gleichbleibenden Konzentration des Desinfektionsmittels betrachtet. Er wurde durch die Gleichung einer monomolekularen Reaktion ausgedrückt. Charakteristisch war dabei, daß die Konstante k für jedes Bakterium und jedes Desinficiens einen besonderen Wert darstellt. PAUL, BIRSTEIN & REUSS teilen K in K' und K'' ein, wobei K' einen von dem Wirkungsgrade des Desinfektionsmittels, K'' einen von der Widerstandskraft des Mikroorganismus abhängigen Faktor darstellt. Es ergibt sich daraus leicht das Verhältnis

$$K = \frac{K'}{K''}$$

Will man nun eine Gleichung aufstellen, die für verschiedene Konzentrationen des gleichen Desinfektionsmittels gilt, so kann man im Anschluß an die oben angegebenen Formeln zunächst von der Beziehung

$$-\frac{db}{dt} = K(B-b)\,C^n$$

ausgehen. C bezeichnet hier die Konzentration des Desinfektionsmittels, n einen Exponenten, der sehr verschiedene Werte annehmen kann. Die Integration ergibt wiederum die Gleichung:

$$K = \frac{1}{C^n\,t} \log \frac{B}{(B-b)}$$

K ist nur für eine Konzentration konstant. Bedeuten C und C' zwei verschiedene Konzentrationen, so entsprechen ihnen k und k' und wir gelangen zu dem Ausdruck:

$$n = \log \frac{k'}{k}\, t \cdot \log \frac{C'}{C}$$

k und n sind die zwei für ein Desinfektionsmittel bei verschiedenen Konzentrationen maßgebenden Werte.

HARIETTE CHICK hatte für den Desinfektionsvorgang bei zwei verschiedenen Konzentrationen bereits einen mathematischen Ausdruck gefunden. Wenn sie von den Zeiten t_n und t_o ausging, in denen bei den zwei verschiedenen Konzentrationen C_n und C_o des gleichen Desinfektionsmittels die Abtötung der gleichen Bakterienzahl stattgefunden hatte, so erhielt sie die Gleichung:

$$\frac{1}{C_o - C_n} \cdot \log \frac{C_n \cdot t_n}{C_o \cdot t_o} = \text{konstant.}$$

Sie gelangt dann zu dem Werte:

$$C \cdot t = A \cdot a^C$$

Hierbei ist a eine von der Konzentration unabhängige Größe und A ein Proportionalitätsfaktor, der zu dem verwendeten Zeitmaße und der benutzten Konzentration in Beziehungen steht. PAUL, BIRSTEIN & REUSS kamen dann durch mathematische Ueberlegungen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, und Berechnungen ihrer Resultate zu der einfachen Beziehung:

$$K = A \cdot C^B$$

und bemerken dazu:

Die Gleichung besagt:

„Die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstante K, die den Verlauf der Abtötung der Bakterien durch ein gelöstes Desinfektionsmittel zum Ausdruck bringt, ist nicht direkt proportional der Konzentration dieses Stoffes, sondern einer konstanten Potenz der Konzentration." A ist dabei ein Proportionalitätsfaktor. B ist von der Konzentration des Desinfektionsmittels unabhängig und wird als Konzentrationsexponent bezeichnet.

Eine weitere Gleichung lautet:

$$t = \frac{P}{K} \quad (t = \text{Zeit}, \ P = \text{einem Proportionalitätsfaktor}).$$

Da nun $K = A \cdot C^B$, so folgt

$$t = \frac{P}{A \cdot C^B}$$

Paul, Birstein & Reuss schreiben dazu:

„Diese Gleichung besagt: Die Zeiten, die zur Abtötung eines gegebenen Bruchteiles der ursprünglichen Bakterienmenge durch ein Desinfektionsmittel bei verschiedenen Konzentrationen erforderlich sind, sind umgekehrt proportional einer konstanten Potenz der Konzentrationen."

Die Gleichung $K = A \cdot C$ wendeten sie dann in erster Linie auf den bei der Wirkung von Quecksilberchlorid beobachteten Desinfektionsverlauf an. B hatte hier einen Wert von 5—7. Das heißt also: die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstante des Quecksilberions nimmt mit der 5. bis 7. Potenz seiner Konzentration zu. Eine Untersuchung der Desinfektionswirkung der Salzsäure in wässerigen Lösungen bei verschiedener Konzentration ergab ferner für B bei Verdünnungen, die den gleichen Dissoziationsgrad hatten, einen Wert von etwa 0,5. Die desinfizierende Wirkung der Salzsäure wächst also langsamer als ihre Konzentration, ungefähr proportional der Quadratwurzel aus der letzteren. Frühere Versuche der gleichen Autoren hatten ergeben, daß bei einer Einwirkung von Sauerstoff-Stickstoffgemischen auf Bakterien die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstanten sich wie die Quadratwurzeln aus den Sauerstoffkonzentrationen verhielten. Im Gegensatze dazu erwies sich die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstante der wässerigen n-Buttersäure in 6,6—26-litrigen Lösungen dem Quadrate, die der Essigsäure in 2—31-litrigen Lösungen einfach der Säurekonzentration proportional. Für die n-Buttersäure würde also die Formel lauten: $K = A \cdot C^2$, für die Essigsäure $K = A \cdot C$.

Da der Exponent B (allgemeine Formel $K = A \cdot {}^B$) für den Vorgang charakteristisch sein soll, der die Zufuhr des Giftes in das Innere der Zelle vermittelt (Adsorption, Verteilung), muß auf die eben gemachten Angaben später noch einmal zurückgegriffen werden.

Will man den Desinfektionsprozeß als chemische Reaktion bezeichnen, so hat man schließlich festzustellen, daß beide Vorgänge durch Temperaturunterschiede ähnlich beeinflußt werden. Madsen & Nyman haben auch hier zuerst eine genauere Uebereinstimmung finden wollen. Sie geben an, daß bei den von ihnen untersuchten Desinfektionsprozessen die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstante K um das 2,5-fache erhöht wird, wenn die Temperatur um 10⁰ ansteigt. Die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion nimmt im allgemeinen mit steigender Temperatur im gleichen Maße zu. Die Ergebnisse von Hariette Chick waren auch nach dieser Richtung hin weniger gleichmäßige. Bei Verwendung von Metallsalzen als Desinfektionsmittel wurde die Reaktionsgeschwindigkeit im allgemeinen mit der Erhöhung der Temperatur um 10^0 dreimal größer. Versuche mit anderen Substanzen (Phenol) aber ergaben von der chemischen Regel stark abweichende Resultate. Die Reaktions- resp. Desinfektionsgeschwindigkeit konnte dann bei der gleichen Temperaturvermehrung um das 7-fache, ja noch mehr zunehmen. Paul gibt an, daß das Absterben von trockenen Bakterien unter der Einwirkung von Sauerstoff bei Zimmertemperatur ($16—18^0$) etwa 1,7mal schneller vor sich geht als bei Eisschranktemperatur ($6—8^0$). Die besonderen Verhältnisse bei abnorm tiefen Temperaturen (s. Paul) sollen hier nicht erwähnt werden. Für das Absterben der Bakterien in Sauerstoff konstatierten dann Paul, Birstein & Reuss folgende Einflüsse der Temperatur. Die Zunahme der Desinfektionsgeschwindigkeit ist bei dem höheren Temperaturintervall von $24{,}9—37{,}4^0$ pro 10^0 kleiner als bei dem

niederen von 18° bis 37,4°. Im allgemeinen entspricht aber die durch Temperaturerhöhung geschaffene Vermehrung der Desinfektionsgeschwindigkeit den Verhältnissen, die wir bei chemischen Reaktionen vorfinden. (Beschleunigung um das 2—3-fache, für die angegebenen Fälle etwa um das 2,83—3,16-fache.)

Paul, Birstein & Reuss haben schließlich auch noch den Einfluß der Temperatur auf die Desinfektionsgeschwindigkeit der Salzsäure untersucht. Sie verwendeten dabei 100-litrige = $^1/_{100}$ normale wässerige Salzsäure und fanden durchschnittlich eine 2—3-fache Vermehrung der Desinfektionsgeschwindigkeit pro 10° Temperaturerhöhung. Die Untersuchungen bewegten sich in den Temperaturgrenzen 1° bis 47°. Die von Arrhenius für den Einfluß der Temperatur aufgestellte Gleichung lautet:

$$K_{t_1} = K_{t_0} \cdot C \cdot \frac{Q(T_1 - T_0)}{2 \cdot T_0 T_1}$$

(K_{t_1} und K_{t_2} bedeuten die Reaktionsgeschwindigkeiten bei den Temperaturen t_1 und t_0, Q stellt eine Konstante dar, T_0 und T_1 sind die absoluten Temperaturen.)

Die Ergebnisse von Paul, Birstein & Reuss stimmen im allgemeinen zu dieser Formel, weichen aber doch insofern von ihr ab, als Q sich nicht als konstant erwies, sondern mit steigender Temperatur deutlich zunahm. Der Wert Q ist von der Wärmetönung, die bei chemischen Reaktionen auftritt, abhängig. Reaktionen, die unter negativer Wärmetönung — also endotherm — verlaufen, gehen nach dem van t'Hoffschen Prinzip des beweglichen Gleichgewichtes mit steigender Temperatur rascher vor sich. Da nun in dem vorliegenden Falle die Reaktionsgeschwindigkeit bei höheren Temperaturen durch Wärmevermehrung mehr beschleunigt wird als bei niederen, schließen Paul, Birstein & Reuss, daß der untersuchte Desinfektionsprozeß unter negativer Wärmetönung verläuft, die mit steigender Temperatur zunimmt.

Will man, gestützt auf alle diese Untersuchungen und Berechnungen, die Wirkungsweise eines Desinfektionsmittels bestimmen, so hat man also vor allem drei Faktoren zu berücksichtigen, die Desinfektionsgeschwindigkeit, den Konzentrationsexponenten und den Temperaturkoeffizienten. Diese drei Werte ändern sich aber auch mit den als Testobjekt verwendeten Mikroorganismen, sind also nicht nur für jedes Desinficiens, sondern auch für jeden Parasiten gesondert zu ermitteln.

Wenn nun auch nicht geleugnet werden kann, daß der Verlauf der Abtötung von Bakterien durch ein Desinfektionsmittel weitgehende Aehnlichkeit mit dem einer monomolekularen Reaktion hat, so stehen doch der vollkommenen Gleichstellung der beiden Vorgänge gewichtige Gründe gegenüber. Namentlich wirkt die Temperatur auf den Desinfektionsprozeß in vielen Fällen ganz anders ein als auf eine monomolekulare Reaktion.

Eine durch überzeugende Klarheit ausgezeichnete Kritik der rein chemischen Betrachtungsweise gab Reichenbach. Daß der Desinfektionsprozeß im allgemeinen einem Exponentialgesetze folgt, bestreitet er nicht. Aber gerade die Tatsache, daß man für die Abtötung von an Granaten angetrockneten oder suspendierten Bakterien durch physikalische (trockene und feuchte Hitze) Momente sowie durch alle möglichen chemischen Substanzen, die sich in verschiedenen Aggregatszuständen (flüssigen und gasförmigen) befinden, immer einen Reaktionsverlauf dieser Art bekommt, läßt ihn vermuten, daß der Schluß, die aus den Resultaten berechnete Gleichung beweise den chemischen Charakter des Desinfektionsprozesses, auf einer Täuschung beruhen könne. Daß Chick den Einfluß der Temperatur auf die Desinfektionsgeschwindigkeit in vielen Fällen recht abweichend von dem bei

chemischen Vorgängen beobachteten gefunden hatte, wurde schon erwähnt. C. Eijkman hat die Ueberlebungskurve von Bakterien bei ihrer Abtötung durch Hitze untersucht. Die Mikroorganismen werden durch dieses keimvernichtende Moment viel gleichmäßiger beeinflußt als durch chemische Mittel. Die Intensität der Einwirkung bleibt während der Dauer des Versuches immer ungefähr die gleiche, während sie sich bei Verwendung desinfizierender Substanzen wegen verschiedener Nebenreaktionen (Verbindungen mit den Bakterienleibern, den Stoffen des Mediums, Zusammenklumpung der Keime etc.) ändert. Die Untersuchungen Eijkmans wurden mit einem nicht sporenbildenden Mikroorganismus, Bac. coli communis, angestellt. Die verwendeten Temperaturen, die zur Erlangung einer charakteristischen Kurve nicht zu hoch liegen, d. h. nicht zu rasch abtöten dürfen, wurden zwischen 47—52,2^{0} C gewählt. Je nach der Menge des benutzten Bakterienmaterials erhielt Eijkman in Uebereinstimmung mit den Angaben Fickers wechselnde Resultate. Ficker hatte gezeigt, daß die Zahl der Keime den Desinfektionsverlauf stark beeinflußt. Eine größere Bakterienmenge ist demnach bei gleicher Konzentration des desinfizierenden Agens schwerer zu vernichten als eine kleine. Diese sehr wichtige Beobachtung Fickers ist inzwischen noch von vielen anderen Autoren bestätigt worden. Die Kurven Eijkmans wurden in erster Linie nach der Zahl der überlebenden Bakterien aufgestellt. Sie zeigten sich insofern von den durch Madsen & Nyman sowie durch Paul u. a. angegebenen verschieden, als sie regelmäßig in ihrem Anfangsteil konkav und dann erst konvex gegen die Abszisse verliefen. Eijkman bezeichnet den Typus als ∿-Figur und erinnert, daß viele biologische Vorgänge nach dieser Gesetzmäßigkeit verlaufen. Ich gebe hier eine von seinen Lurven wieder (s. Fig. 2).

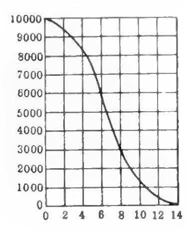


Fig. 2.
Nach Eijkman.

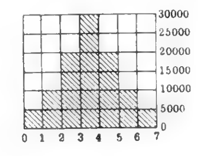


Fig. 3.

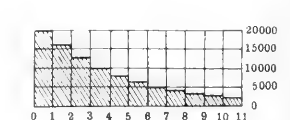


Fig. 4.

Nach Reichenbach.

Solche Kurven entstehen immer dann, wenn Organismen von geringer, mittlerer und starker Resistenz einer zerstörenden Schädlichkeit ausgesetzt sind, und die Individuen von mittelgroßer Widerstandskraft sich dabei in der Mehrzahl befinden. Zunächst sterben die wenigen, die am empfänglichsten sind, dann die große Menge der mittelstarken, endlich langsam die resistenten. Reichenbach drückt die Eigentümlichkeit dieses Absterbeverlaufes sehr anschaulich durch die folgende Treppenkurve aus (s. Fig. 3):

Der Vorgang einer monokularen Reaktion würde dann nach dieser Art der Darstellung nachfolgendes Bild ergeben (s. Fig. 4):

Nach Figur 3 verlaufen zweifellos eine große Menge von Lebensvorgängen. Wir wollen hier ein ganz einfaches Beispiel geben. Eine größere Gesellschaft, meinetwegen eine Schulklasse, besteigt einen hohen Berg. Zunächst bleiben alle beisammen, nach 1—2 Stunden kommen einige wenige, die abnorm schwächlich

sind, den anderen nicht mehr nach, schließlich lassen wiederum einige wenige, die besonders kräftig oder gut trainiert sind, alle anderen hinter sich. Auch viele Epidemien verlaufen nach diesem Typus. Nicht zu vergessen ist immerhin, daß bei solchen Vorgängen viele Momente störend auf den charakteristischen Verlauf einwirken können. Es lassen sich aber auch Geschehnisse im Leben denken, die nach einem Exponentialgesetz vor sich gehen. Nehmen wir z. B. an, eine Abteilung Soldaten, die den Befehl hat, einen bestimmten Standort innezuhalten, wird eine längere Zeit mit der gleichen Intensität beschossen. Hier macht die Widerstandsfähigkeit der einzelnen nichts aus. Gleich im Anfang fallen die meisten, die weitere Abnahme der Abteilung erfolgt proportional der noch vorhandenen Anzahl. Denken wir uns dagegen statt Kugeln Pfeile und die verschiedenen Krieger verschieden gepanzert, einige wenige gar nicht, die meisten leicht, einzelne schwer, so erkennen wir, daß die Außergefechtssetzung nach einer Kurve mit Wendepunkt erfolgen müßte.

So verläuft z. B. die Abtötung von Senfsamen durch $HgCl_2$, wie Reichenbach aus den Resultaten von Hewlett berechnet, nach Figur 3 und nach Eijkman auch der Prozeß der Abtötung von Bakterien durch Hitze. Reichenbach macht aber gegen die Schlüsse des letzteren verschiedenes geltend. Die Eijkmanschen Kurven sind, wie Reichenbach richtig hervorhebt, eigentlich keine Binomial-, sondern Exponentialkurven mit unregelmäßigem Anfang. Rechnet man die kleine Konkavität gegen die Abszisse, die immer nur den allerersten Anfangsteil betrifft, weg, so verlaufen auch die Eijkmanschen Kurven ganz wie die von Madsen, Nyman, Paul und anderen für den Desinfektionsverlauf angegebenen — also hyperbelförmig. Aehnliche Resultate wie Eijkman hatte teilweise auch Chick erhalten. Der Wendepunkt der konkav-konvexen Linie liegt aber immer sehr nahe an ihrem Anfang, weit oberhalb der Mitte, Reichenbach vermutet, daß man einen zu langsam abfallenden Anfangsteil der Kurve immer erhalten muß, wenn man die erste Probeentnahme früh genug macht. Er erklärt sich das mit der Annahme, „daß Keime von so geringer Resistenz, wie der Zeit der ersten Probeentnahme entspricht, in der betreffenden (von Eijkman untersuchten) Bakterienmenge gar nicht vorhanden waren". Für seine Deutung spricht ihm auch die Tatsache, daß in den meisten Eijkmanschen Versuchen die Konstante bei der ersten Entnahme etwas zu klein gefunden wurde. Eijkman selber schloß aus dem eigentümlichen Anfangsverlauf seiner Kurven auf eine Inkubationsperiode des Absterbevorganges.

Auch andere Einwände, die gegen den Exponentialgleichungscharakter des Desinfektionsprozesses gemacht worden sind, werden von Reichenbach zurückgewiesen. Eijkman hatte nicht nur die überlebenden, sondern auch die in bestimmten Zeiten abgetöteten Bakterien gezählt, und die mit diesen Zahlen gewonnene Reihe von der anderen stark abweichend und unregelmäßiger gefunden. Reichenbach erklärt aber die mangelnde Uebereinstimmung ungezwungen aus der Tatsache, daß bei dieser Art der Zählung nicht die beobachteten Werte selbst, sondern ihre Differenzen berechnet werden und der relative Fehler der Aufstellung dadurch stark anwachsen muß. Auch gegen die Formel von Ikeda, die freilich auch auf einen gleichmäßigen, aber von dem einer Exponentialgleichung stark abweichenden Verlauf der Absterbekurve schließen läßt, macht Reichenbach überzeugende Gründe geltend (Ikeda hatte den Ausdruck $n^{1/2}t = k$ gefunden. Demnach müßte die Anzahl der überlebenden dem Quadrate der Einwirkungszeit umgekehrt proportional sein.)

Wenn nun auch Reichenbach die Tatsache, „daß der Absterbevorgang der Bakterien in einer ganzen Reihe von Fällen wirklich nach einer Exponentialkurve verläuft," betont, so hält er doch die Auffassung des Desinfektionsprozesses als einer monomolekularen chemischen Reaktion für irrig.

Der Zerfall von Rohrzuckermolekülen unter dem katalytischen Einfluß von Wasserstoffionen (beliebtes Beispiel einer monomolekularen Reaktion) erfolgt nach der Anzahl der Zusammenstöße zwischen den Molekülen und den Ionen. Bei der Reaktion ändert sich nur die Konzentration des Rohrzuckers, die Zusammenstöße gehen also in jedem Momente proportional der vorhandenen Rohrzuckermenge vor sich. Bakterien sind ungleich größer als die kleinsten Moleküle irgendeines Desinfektionsmittels, dagegen ist die Zahl der Moleküle viel beträchtlicher als die der Bakterien. Deshalb sind alle Bakterien in einer desinfizierenden Flüssigkeit zu jeder Zeit ungefähr gleich zahlreichen Zusammenstößen mit den Molekülen des Desinfektionsmittels ausgesetzt, und es wäre nicht einzusehen, warum, wenn alle Bakterien von gleicher Resistenz wären, das eine früher absterben sollte als das andere. Das gleiche Verhältnis zwischen Mikroorganismen und abtötendem Momente haben wir, wenn die Bakterien durch hohe

Temperaturen vernichtet werden. Bakterien kann man nicht einfach mit Molekülen identifizieren. Aehnliche Argumente bringt REICHENBACH gegen die Auffassungen, die PAUL über den Absterbevorgang der Bakterien durch Sauerstoff geäußert hat, vor. Die Sauerstoffaufnahme, und damit die Absterbegeschwindigkeit, ist allerdings der Oberfläche proportional. Die Tatsache, daß bei dem Oxydationsprozeß von einer großen Bakterienzahl die einen früher als die anderen absterben, wird damit aber nicht erklärt, denn auch hier trifft die gleiche Schädlichkeit alle Bakterien gleichzeitig und gleich stark. Nur der Absterbevorgang eines jeden einzelnen Bakteriums, bei dem die Oxydationen der Oberfläche proportional verlaufen, könnte nach dem Gesetze einer monomolekularen Reaktion verlaufen. Auch hier muß die Exponentialgleichung der Ausdruck anderer Verhältnisse sein und die rein chemische Natur des Desinfektionsprozesses nur vortäuschen.

Die Weiterführung eines der früher angegebenen Beispiele mag das von REICHENBACH über die Größenunterschiede der Bakterien und der desinfizierenden Moleküle Gesagte illustrieren: die Kugeln können so dicht in eine Reihe von Soldaten einschlagen, daß alle auf einmal fallen.

Tatsächlich stimmen aber auch recht viele bei dem Desinfektionsprozeß beobachtete Verhältnisse nicht mit den Eigentümlichkeiten einer monomolekularen Reaktion überein. Wir erwähnten schon, daß der Einfluß der Temperatur auf den Desinfektionsverlauf nicht immer dem Typus entspricht, den man bei chemischen Vorgängen zu erwarten pflegt. Daß die Desinfektionskraft einer Lösung allerdings mit der Temperatur steigt, ist außer Frage. Schon R. KOCH, dessen Arbeiten hier überall die eigentliche Grundlage bilden, hat das überzeugend nachgewiesen. Von anderen Autoren, deren Arbeiten für diese Frage grundlegend waren, sind namentlich GRUBER, HEIDER, BEHRING und PAUL hervorzuheben. MADSEN & NYMAN fanden den Einfluß der Temperatur auf den Desinfektionsprozeß im allgemeinen identisch mit dem bei einer monomolekularen Reaktion beobachteten. PAUL, BIRSTEIN & REUSS haben die von ihnen bei der Untersuchung der HCl-Wirkung auf Bakterien wahrgenommenen Abweichungen auf besondere physikalisch-chemische Verhältnisse (Beeinflussung der Wärmetönung etc.), von denen schon die Rede war, zurückgeführt.

Bei der Abtötung von Bakterien durch Sauerstoff ermittelten die gleichen Autoren einen Temperaturkoëffizienten, der für eine Temperatursteigerung von 10° zwischen 2 und 3 lag. Er erwies sich aber als inkonstant, da er im untersuchten Temperaturgebiete (18—37°) mit steigender Temperatur abnahm. Das Studium des Temperatureinflusses auf die Reaktionsgeschwindigkeit wurde benutzt, um Aufschluß über die Natur des Desinfektionsprozesses mit Sauerstoff zu erhalten. Um einfache Diffusionsverhältnisse konnte es sich nicht handeln; denn die Diffusionskoëffizienten würden bei steigender Temperatur eine arithmetische Reihe bilden, während sie nach den von PAUL, BIRSTEIN & REUSS ermittelten Zahlen eine geometrische Reihe darstellen müßten. Immerhin erwies sich in diesen Untersuchungen der Temperatureinfluß komplizierter als er bei rein chemischen Reaktionen zu sein pflegt. Bei diesen wird allerdings die Geschwindigkeitsvermehrung pro 10° Temperaturerhöhung mit steigenden Temperaturen ebenfalls geringfügiger, aber die Abnahme ist viel unbedeutender. Bei dem Absterben der Bakterien in Sauerstoff verminderte sie sich bei Unterschieden von 20° um 50 Proz. PAUL, BIRSTEIN & REUSS versuchten zunächst das Dissoziationsgleichgewicht des Sauerstoffes für die Erklärung dieser Abweichung zu benutzen. Eine mit dem Ansteigen der Temperatur verlaufende Verminderung des Temperaturkoëffizienten wäre zu erwarten, wenn in dem Gleichgewicht $O_2 \rightleftarrows 2O$ eine Verschiebung zu gunsten des molekularen Sauerstoffes eintreten würde. Das wäre aber nur möglich, wenn der Zerfall von Sauerstoffmolekeln unter Wärmeentwickelung vor sich gehen würde, die Dissoziation von Gasmolekülen verläuft aber allgemein endotherm. PAUL, BIRSTEIN & REUSS erklären sich schließlich die beobachtete Inkonstanz des Temperaturkoëffizienten bei der O-Desinfektion aus Adsorptionsverhältnissen. Mit dem Wachsen der Temperatur wird die Konzentration des Sauerstoffes an der Bakterienoberfläche immer geringer. Da auch aus anderen später zu besprechenden Untersuchungen auf das Bestehen von Adsorptionsvorgängen geschlossen werden konnte, wurde diese Erklärung vorläufig als richtig angenommen.

PAUL, BIRSTEIN & REUSS machen also den Versuch, den eigenartigen Einfluß der Temperatur bei verschiedenen Desinfektionsprozessen auf verschiedene chemische und physikalische Verhältnisse zurückzuführen und aus ihnen zu erklären. F. CRONER konnte aber nachweisen, daß eine Erhöhung der Tem-

peratur nicht unter allen Umständen die Desinfektionsgeschwindigkeit zu vermehren braucht. Als Desinfektionsmittel kamen bei diesen Versuchen das Phenol und das Lysol zur Verwendung. CRONER sagte sich, daß mit wachsender Temperatur bis zu einem gewissen Grade auch die Lebensenergie der Bakterien, nicht nur die Kraft des Desinficiens zunehmen müsse, und fand diese einem echt biologischen Denken entsprungene Vermutung durch das Experiment vielfach bestätigt. Bei Zimmertemperatur waren oft geringere Mengen Desinfektionsmittel zur Abtötung von Bakterien notwendig als bei 37°, also bei dem ungefähren Optimum für das Bakterienwachstum.

H. REICHENBACH hat eine Erklärung für die Tatsache, daß der Absterbevorgang der Bakterien, obwohl er nicht einfach mit einer monomolekularen chemischen Reaktion in Analogie gesetzt werden darf, im allgemeinen doch nach einer Exponentialgleichung verläuft, zu geben gesucht. Da sowohl das Absterben, wie auch die Zunahme der Bakterien nach einem solchen Gesetze erfolgt, sucht er zwischen beiden Vorgängen einen inneren Zusammenhang, und macht, um einer Lösung des Problemes näher zu kommen, verschiedene Annahmen.

Bei gleichmäßiger Teilung einer Anzahl a Bakterien, müssen in der n–ten Generation $2^{n-1} \cdot a$ Individuen vorhanden sein. Zunächst ist nun wahrscheinlich, daß sich nicht alle Individuen gleichzeitig teilen, sondern einige früher, andere später, und es müssen in diesem Fall, der der Wahrscheinlichkeit entspricht, Mikroorganismen mit verschiedenem Generationsalter entstehen. Ein weiterer Teil bleibt ungeteilt zurück, oder gelangt bei bestimmten Arten zur Sporulation. Denkt man sich den jeweiligen zurückbleibenden Bruchteil von Mikroorganismen konstant, so lehrt eine einfache Berechnung, daß in einer Bakterienkultur die einzelnen Altersstufen eine geometrische Reihe bilden. Die weitere Voraussetzung, daß die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Zellen mit dem Generationsalter wächst, führt dann zu einer biologischen Erklärung für den Exponentialcharakter des Absterbevorganges von Bakterien. REICHENBACH hat seinen auf verschiedene Hypothesen gegründeten Ausrechnungen, die hier nicht im einzelnen wiedergegeben werden können, auch noch eine experimentelle Stütze zu verleihen gesucht. Zu diesem Zwecke verfolgte er den Verlauf des Absterbens verschieden alter Kulturen. Die Vermehrung der von ihm untersuchten Bakterien (Bouillonkultur von Paratyphus B) ging so vor sich, daß nach einer kurzen Inkubation von etwa 30 Minuten die Entwickelung zuerst langsam anfing, dann rasch zunahm, 4 Stunden lang konstant blieb und hierauf abfiel. Der Vermehrungsquotient zeigte dabei erhebliche Veränderungen. Wurden nun junge, d. h. weniger als 7 Stunden alte Kulturen abgetötet, so fiel die Absterbekurve gleich am Beginn stark ab und entsprach dem Exponentialgesetze wenig. Es waren also hier eine große Zahl von Keimen mit geringer, ziemlich gleichförmiger Resistenz vorhanden, daneben eine kleinere Menge mit größerer aber verschieden starker Widerstandsfähigkeit. Dieses Verhalten entsprach den Voraussetzungen von REICHENBACH. In diesen jungen Kulturen war eben erst ein kleiner Bruchteil in der Teilung zurückgeblieben. Bei älteren Kulturen verlief der Absterbevorgang dagegen der REICHENBACHschen Forderung entsprechend genau im Sinne einer Exponentialkurve. In seinen Schlußfolgerungen führt REICHENBACH näher aus, warum für die Zeitdauer, die zur Abtötung von Bakterien notwendig ist, auch die Zahl der ursprünglich vorhandenen Mikroorganismen in Betracht fallen muß, und liefert damit eine Bestätigung und Erklärung der schon erwähnten Beobachtung FICKERS. Die Formel, die REICHENBACH für diese Tatsache aufstellt, lautet: $t = \frac{\log a}{g}$, und sie sagt: die Zeit, welche nötig ist, eine Bakterienmenge a bis auf einen Keim zu vermindern, ist proportional dem Logarithmus von a.

REICHENBACH führt also den Exponentialcharakter des Absterbevorganges von Bakterien im wesentlichen auf zwei Momente zurück: 1) auf die ungleichzeitige, aber nach bestimmten Regeln verlaufende Teilung der in der Kultur vorhandenen Individuen und 2) auf die verschiedene Resistenz der dadurch entstehenden verschieden alten Generationen. Seinen Untersuchungen nach müssen die älteren Individuen die bedeutend resistenteren sein. Dieser Schluß ist allerdings ein indirekter, und ein sicherer Beweis für seine Richtigkeit fehlt. Tatsächlich sind junge Zellen häufig widerstandsfähiger als alte (vide z. B. die Arbeit von HANDOVSKY über die Hämolyse), doch könnten sich Bakterien möglicherweise so verhalten, wie REICHENBACH es voraussetzt.

In neuester Zeit hat EIJKMAN zeigen können, daß bei der Abtötung von Mikroorganismen einige Species allerdings eine Absterbeordnung aufweisen, die

dem Typus der monomolekularen Reaktion entspricht. Bei anderen Parasiten aber fand er keinen konstanten, sondern einen im verlaufenden Prozeß zu- oder abnehmenden Faktor der Desinfektionsgeschwindigkeit. Ja selbst bei Untersuchungen der gleichen Species erhielt Eijkman gelegentlich einen wechselnden Typus des Desinfektionsverlaufes.

Auch der von E. Meyer, sowie von Küster & Bojakowsky geleistete Nachweis, daß die Desinfektion nicht nur durch die Konzentration, sondern auch durch die absolute Menge des verwendeten Mittels beeinflußt wird, kann gegen den zuerst von Madsen & Nyman aufgestellten einfachen Ausdruck des Absterbevorganges von Bakterien mitverwertet werden, noch mehr die von Küster & Autenrieth gemachte Angabe, daß bei Einwirkung von Phenol auf Bakterien regelmäßig eine gewisse Menge Phenol verschwindet.

Eine vollkommene Ueberstimmung zwischen dem Verlauf des Desinfektionsprozesses und dem einer monomolekularen chemischen Reaktion hätte eigentlich überraschen müssen. Eijkman, Croner und Reichenbach haben mit Recht biologische Auffassungen den rein chemisch-physikalischen gegenüber geltend gemacht.

Mathematische Gleichungen werden viel zu leicht zur Darstellung biologischer Vorgänge verwertet. Die Ableitungen aus der zunächst aufgestellten Formel sind gewöhnlich richtig, zu dem ersten mathematischen Ausdruck aber gelangt man selten ohne eine gewisse Willkürlichkeit. Gerade die Desinfektionsliteratur gibt dafür viele Beispiele.

Wenn man die Hoffnung hegt, einmal den ganzen Desinfektionsvorgang auf chemische und physikalische Verhältnisse zurückzuführen, also aus ihnen erklären zu können, darf man sich eigentlich erst recht nicht wundern, daß er nicht restlos auf die Gleichung einer monomolekularen Reaktion zu bringen ist. Es ist ein Verdienst von Paul, Birstein & Reuss, physikalische Momente als maßgebend für verschiedene Abweichungen von der Grundregel direkt in den Kreis der Berechnungen gezogen zu haben. Die Erkenntnis, daß der Desinfektionsverlauf gewöhnlich im Sinne einer Exponentialkurve verläuft, die wir in erster Linie Madsen & Nyman zu verdanken haben, hat immerhin einen wesentlichen Fortschritt bedeutet, obwohl ihre Allgemeingültigkeit nachträglich durch verschiedene widerstreitende Ergebnisse in Zweifel gezogen werden mußte, und obwohl sie heute nicht mehr so einfach begründet werden kann wie früher.

Zusammenfassend können wir sagen:

Der Desinfektionsprozeß verläuft im allgemeinen — aber nicht immer — nach der Art einer monomolekularen Reaktion, aber wahrscheinlich nicht aus chemischen, sondern aus biologischen Gründen. Die vielen Abweichungen von dieser Regel können zum Teil auf biologische, zum Teil auf physikalische Momente zurückgeführt werden.

C. Lösung, Adsorption und chemische Bindung.

Selbst wenn die Desinfektion in letzter Linie als chemische Reaktion aufzufassen wäre, müßte sie doch zunächst durch physikalische Vorgänge eingeleitet werden. Daß die bloße Lösung einer Substanz in Mikroorganismen Zustandsänderungen des Zellinnern oder der Membran hervorrufen kann, die ein Absterben der Parasiten zur Folge haben, wurde schon hervorgehoben. Bei der großen Zahl von Bakterien und von Desinfektionsmitteln ist eine einheitliche Deutung des Desinfektionsvorganges a priori unwahrscheinlich. Eine erste Illustration zu dieser Meinung mögen die Arbeiten von R. O. Herzog

& R. BETZEL bilden. Diese Autoren ließen verschiedene Desinfektionsmittel in wechselnden Konzentrationen auf Preßhefe einwirken, zentrifugierten dann ab und bestimmten die nicht aufgenommene Giftmenge. Zur Untersuchung kamen das Chloroform als lipoidlösliches, das Silbernitrat als eiweißfällendes Mittel, sowie Formaldehyd und Phenol. Silbernitrat und Chloroform wurden offenbar adsorbiert, bei den Chloroformversuchen fiel der ungewöhnlich große Adsorptionsexponent allerdings aus dem gewöhnlichen Rahmen heraus, von Formaldehyd wurde immer eine kleine, konstante, von der Konzentration unabhängige Menge gebunden; eine Phenolaufnahme konnte nicht nachgewiesen werden. Demnach werden (in Preßhefe) Chloroform und Silbernitrat adsorbiert, Formaldehyd wird chemisch gebunden (allerdings reversibel), und Phenol löst sich offenbar einfach in der Zelle (vide später!). Diese Versuche zeigen deutlich, wie ungleichartig die chemisch-physikalischen Beziehungen zwischen Zelle und Desinfektionsmittel bei verschiedenen Substanzen liegen. Daß auch die Ungleichartigkeit der Mikroorganismen bestimmend auf diese Verhältnisse einwirkt, ist vorauszusehen (siehe u. a. BECHHOLD).

Für das Durchdringen eines Giftes in eine Zelle ist der sogenannte Diffusionskoeffizient in erster Linie maßgebend. Er bezeichnet die Stoffmenge, die bei einem Konzentrationsgefälle 1 pro Zentimeter einen Querschnitt von 1 ccm pro Sekunde passiert. Daß er im allgemeinen dem Molekulargewichte des diffundierenden Stoffes umgekehrt proportional ist, möge hier nur kurz erwähnt sein.

Für die schließlich von der Zelle aufgenommene Menge kommen in Betracht: der HENRYsche Verteilungssatz, die Adsorption und die chemische Bindung.

Wird ein in zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten a und b löslicher Körper c mit diesen Flüssigkeiten geschüttelt, so kommt ihm, vorausgesetzt, daß er in beiden Lösungsmitteln die gleiche Molekulargröße hat, ein konstanter Teilungskoeffizient zu. So läßt sich der HENRYsche Verteilungssatz relativ einfach auszudrücken.

Die von BERTHELOT & JUNGFLEISCH angegebene, von SPIRO als Beispiel benutzte Tabelle mag das illustrieren. Benzoësäure verteilt sich zwischen Aether und Wasser in der folgenden Weise:

Wasser ccm	Aether ccm	Gehalt in		Teilungskoeffizienten C_1/C_2
		Wasser C_1	Aether C_2	
70,0	30,0	42,4	7,1	6,0
49,0	49,0	43,8	7,4	6,0
28,0	55,5	47,4	7,9	6,0

C_1/C_2 ist nur solange konstant, als c in a und b die gleiche Molekulargröße hat. Nennen wir die Konzentrationen C_a und C_b, und nehmen wir an, daß c in a ein n-mal größeres Molekulargewicht besitzt, so erhalten wir das Verhältnis C_a/C_b^n = konstant.

Durch Adsorptionsvorgänge wird aber die Verteilung wesentlich verändert. Mit ihnen hat man immer zu rechnen, wenn sich Oberflächenwirkungen geltend machen können. Haben wir in Wasser zwei Stoffe, den einen gelöst, den andern suspendiert, so konzentriert sich der gelöste an der Oberfläche des suspendierten (resp. kolloidal gelösten) immer dann, wenn er die Oberflächenspannung des Wassers

herabsetzt. Im gegenteiligen Fall, den wir hier erfahrungsgemäß nicht ins Auge zu fassen brauchen, würde eine Verminderung der Konzentration an der Grenzschicht, eine sogenannte negative Adsorption zustande kommen.

Die allgemeine Adsorptionsformel lautet:

$$\frac{C_1}{C_2^{\frac{1}{n}}} = k,$$

wobei C_1 eine der Oberflächenkonzentrationen proportionale Größe, C_2 die in der Umgebung noch vorhandene Konzentration, k eine Konstante, den Adsorptionskoëffizienten und $\frac{1}{n}$ (stets < 1) den Adsorptionsexponenten darstellen. Ich gebe eine absichtlich vereinfachte Formel. k hängt sowohl von der Natur des adsorbierenden, wie auch des adsorbierten Stoffes ab, der Adsorptionsexponent ist dagegen von beiden ziemlich unabhängig. Charakteristisch ist für die Adsorption, daß bei niederen Konzentrationen des gelösten Stoffes relativ mehr adsorbiert wird. Trägt man die Konzentrationen des gelösten Stoffes in Wasser in die Abszisse, die Oberflächenkonzentrationen in die Ordinate eines Ordinatensystems ein, so erhält man dementsprechend eine zuerst steil ansteigende, dann abgeflachte, nach der Abszisse konkave Kurve, die aus der Adsorptionsliteratur genugsam bekannt sein dürfte.

Ueber die chemische Bindung, den dritten Fall, den wir betrachten müssen, möchte ich nur das eine bemerken: Sie ist nicht unbedingt als irreversibel zu bezeichnen. Sie kann praktisch irreversibel sein, sie braucht es aber nicht. Theoretisch sind alle chemischen Reaktionen reversibel. Lockere chemische Bindungen zeigen ihre Reversibilität in praxi oft genug.

Mit allen drei Vorgängen haben wir bei der Betrachtung des Desinfektionsprozesses zu rechnen. Eine Aufschwemmung von Bakterien hat für das unbewaffnete Auge den Charakter einer trüben Lösung. In Wirklichkeit stellt sie eine Suspension zahlreicher kleiner Körperchen dar, die eine enorme Oberfläche repräsentieren. Adsorptionsvorgänge sind also, sobald ein Stoff in dieser Suspensionsflüssigkeit gelöst ist, wahrscheinlich. Die Stoffe diffundieren in das Zellinnere, nachdem sie vorher adsorbiert, in einzelnen Fällen vielleicht auch nicht adsorbiert worden sind, und sind dann dort physikalisch gelöst oder chemisch gebunden vorhanden. Das Verhältnis ihrer Löslichkeit in den Zellstoffen zu der Löslichkeit in der Desinfektionsflüssigkeit sowie ihre chemischen Affinitäten sind also von wesentlicher Bedeutung für den Desinfektionsvorgang. Es ist keine Frage, daß alle drei Vorgänge, zu denen sich dann noch die Diffusionsgeschwindigkeit hinzugesellt, miteinander in Betracht fallen können. Eine desinfizierende Substanz kann z. B. an der Bakterienoberfläche durch Adsorption konzentriert werden, dann wird sie zunächst ihrer Löslichkeit entsprechend von der Zelle aufgenommen und schließlich verbindet sie sich mit irgendeinem Stoff des Mikroorganismus. Lösung und chemische Bindung können die Zellmembran allein betreffen oder auch das Zellinnere. Die Diffusion durch die Zellhaut, deren Existenz übrigens nicht etwa für alle Fälle feststeht, stellen sich einige Autoren durchaus mechanisch vor, einfach als ein Durchdringen feinster Poren. Vorstellungen, die von einer Auflösung der penetrierenden Substanzen in der Membran ausgehen, sind wohl richtiger. Beim Uebertreten des Desinfektionsmittels in das Innere des Bakteriums begegnen wir der Frage physikalische

Lösung oder chemische Bindung nochmals. Ja, es ist klar, daß sich auch im Zellinneren Adsorptionsvorgänge geltend machen können, denn hier sind zahlreiche kolloidale und kristalloide Stoffe gelöst und halbflüssig nebeneinander vorhanden, zum Teil allerdings wohl auch zu einer schwer zu definierenden physikalisch-chemischen Einheit zusammengefaßt.

Der erste Vorgang, dem wir begegnen können, wenn wir die einzelnen Phasen des Desinfektionsprozesses zeitlich richtig an uns vorübergehen lassen, ist die Adsorption. Was sie chemisch-physikalisch bedeutet, haben wir kurz dargetan. Sie konzentriert eine gelöste Substanz an der Oberfläche einer suspendierten andern Substanz (eventuell konzentriert sie auch ein Gas an der Oberfläche eines festen Körpers etc.), sie macht damit eine schwach desinfizierende Lösung beträchtlich wirksamer. Die weiteren Prozesse in der Zellhaut und im Zellinnern spielen sich dann ab, wie wenn — bei fehlender Adsorption — eine bedeutend stärkere Konzentration verwendet worden wäre.

Daß Herzog & Betzel das Auftreten von Adsorptionsvorgängen bei Einwirkung verschiedener Desinfektionsmittel auf Preßhefe nachgewiesen haben, wurde schon angegeben.

Wir mußten auch schon einige Resultate von Paul, Birstein & Reuss, die nach der gleichen Richtung zielen, anführen, wollen sie aber an dieser Stelle etwas genauer mitteilen. Bei ihren ersten Versuchen, die das Absterben von Bakterien in Sauerstoff-Stickstoffgemischen zum Gegenstand hatten, machten sie u. a. auch den Versuch, die erhaltenen Resultate aus Adsorptionsgleichgewichten zu erklären. Daß die Henrysche Regel nicht in Betracht fallen konnte, war klar (vide oben). Die Konzentration des aufgenommenen Gases hätte seinem Partialdruck direkt proportional sein müssen. Die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstanten von Sauerstoff-Stickstoffgemischen verhielten sich aber wie die Quadratwurzeln aus den Sauerstoffkonzentrationen. Das würde aus Adsorptionsverhältnissen erklärt werden können, wenn der Adsorptionsexponent $^1/n = ^1/_2$ wäre. Derselbe ist jedoch für den Sauerstoff nicht bekannt. Paul, Birstein & Reuss konnten aber den schon besprochenen Einfluß der Temperatur am besten aus der Annahme von Adsorptionsverhältnissen erklären. Eine kurze Wiederholung des Wesentlichen ist hier nicht zu umgehen. Steigerung der Temperatur bewirkt eine starke Vermehrung der Reaktions-(Desinfektions-)geschwindigkeit. Diese Zunahme ist aber pro 10° bei höheren Temperaturen geringer als bei niedrigen. Im allgemeinen steigt mit der Temperatur der Adsorptionsexponent während der Koëffizient abnimmt. Die Abnahme des Koëffizienten macht aber bedeutend mehr aus als die Zunahme des Exponenten.

Die Adsorption sinkt also bei steigender Temperatur.

Paul, Birstein & Reuss haben für die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstante K die früher besprochene Formel aufgestellt

$$K = A \cdot C^B$$

B könnte nun ihren Anschauungen nach auch bei der Desinfektion mit Salzsäure einfach den Adsorptionsexponenten darstellen. B soll überhaupt für den Vorgang charakteristisch sein, durch den die Zufuhr des Giftes in das Innere der Zelle vermittelt wird (Adsorption, Verteilung). Es beträgt hier 0,5; d. h. die desinfizierende Wirkung der Salzsäure wächst langsamer als ihre Konzentration, ungefähr proportional der Quadratwurzel aus der letzteren. Ueber die Adsorption stark dissoziierter Stoffe sind wir allerdings wenig orientiert, immerhin haben verschiedene Autoren eine positive Adsorption von Salzsäure in verdünnten Lösungen beobachtet, die der schon erwähnten Adsorptionsisotherme ungefähr folgt.

Die Untersuchungen von Paul, Birstein & Reuss über die Desinfektionskraft der Essigsäure und der n-Buttersäure bei verschiedenen Konzentrationen ergaben dagegen keine Anhaltspunkte für die Annahme von Adsorptionsvorgängen, trotzdem diese bei schwachen Elektrolyten noch eher zu erwarten gewesen wären.

Die Bedeutung der Adsorption bei dem Desinfektionsvorgang hat H. Bechhold am eingehendsten besprochen und untersucht. Er ist wohl auch der erste, der bestimmt auf sie aufmerksam gemacht hat. Nach Freundlich werden

folgende Stoffe nur schwach adsorbiert: 1) Salze (besonders die der unedlen Metalle), stark dissoziierte Stoffe, Substanzen, die viele OH-Gruppen oder die Sulfogruppe im Moleküle enthalten. Bechhold hebt die relativ geringe Brauchbarkeit dieser Chemikalien zu Desinfektionszwecken hervor. Im Gegensatze zu ihnen kommt den Schwermetallsalzen, wie P. Morawitz gezeigt hat, eine ungewöhnlich hohe Adsorptionsfähigkeit zu. Das Sublimat ist auch in dieser Hinsicht allen anderen bis dahin untersuchten, beträchtlich überlegen. Stark adsorbiert werden unter den organischen Körpern auch noch die Halogene, unter den organischen die Substanzen, welche die Phenylgruppe enthalten. Sie alle werden in wässeriger Lösung besser adsorbiert als in Oel, in Alkohol oder Aceton. Daß sie in diesen Substanzen gelöst auch schlechter desinfizieren, ist bekannt und soll später auch noch besprochen werden. Die zuerst von Koch, dann von vielen anderen Autoren (u. a. Bechhold, sowie Bechhold & Ehrlich) nachgewiesene desinfizierende Wirkung äußerst verdünnter Lösungen, z. B. von Sublimat, von Tetrachlor-o-Biphenol, Tribrom-Naphthol wird auf Adsorptionsverhältnisse zurückgeführt. Bei geringen Konzentrationen wird die gelöste Substanz fast vollständig adsorbiert, bei höheren verteilt sie sich immer mehr nach dem Satze von Henry. Bechhold erwähnt hier mit Recht, daß man diese Wirksamkeit stark verdünnter Lösungen auch aus dem Auftreten chemischer Bindungen erklären könne, und daß diese Annahme in einzelnen Fällen richtig sei. Bei Adsorption trete aber im allgemeinen nur Entwickelungshemmung (die nachträglich freilich auch Abtötung werden kann) ein, bei chemischer Bindung dagegen Desinfektion, der erste Prozeß sei reversibel, der zweite könne irreversibel sein. Hierzu haben wir uns schon geäußert. Die Adsorption ist unter allen Umständen nur als die Einleitung zum eigentlichen Desinfektionsprozesse anzusehen. Bloße physikalische Lösung kann unter Umständen abtötend wirken, chemische Bindungen können reversibel sein. Immerhin haben die Annahmen Bechholds eine hohe Wahrscheinlichkeit für sich.

Bechhold bespricht dann die für die Erkenntnis von Adsorptionsvorgängen bei der Desinfektion verwendeten Methoden. Er teilt sie in chemische und biologische ein. Nach den chemischen (Berücksichtigung der Konzentrationsverminderung der Desinfektionsflüssigkeit) arbeiteten Herzog & Betzel, Küster und seine Mitarbeiter, ferner Reichel, der die Aufnahme von Phenol aus wässeriger Lösung durch Oel, Eiweiß und Bakterienleiber der Henryschen Regel entsprechend gefunden hat (siehe später). Herzog & Betzel haben die Verteilungsform für das Phenol, wie oben angegeben, nicht genau feststellen können, Bechhold glaubt, daß in ihren Versuchen die Konzentrationsverminderung in der Desinfektionsflüssigkeit zu gering war, um einen chemischen Nachweis zu gestatten. Nach biologischen Methoden (Berücksichtigung der Geschwindigkeit des Absterbens) arbeiteten hauptsächlich Paul, Birstein & Reuss. Mit Rücksicht auf die Einwände von Reichenbach, Croner & Eijkman die Auffassung des Desinfektionsprozesses als monomolekulare Reaktion betreffend, ist gegen die Richtigkeit dieser „biologischen Methode“ vieles zu sagen. Die erhaltenen Kurven bringen uns vielleicht nicht den Gang der Adsorption, sondern die in den wechselnden Konzentrationen verschiedene Widerstandsfähigkeit der einzelnen Wachstumsstadien zum Ausdruck. Neuerdings haben auch noch Küster und Rothaub die Adsorption von Phenol durch Bakterien nachgewiesen. Wir werden auf diese Arbeit später noch einmal zurückkommen müssen.

Aus all diesen Angaben läßt sich schließen, daß die Adsorption als vorbereitendes (konzentrierendes) Moment für die Desinfektion in vielen Fällen eine wesentliche Rolle spielt. Ueber Größe und Verbreitung dieses Vorganges bei den verschiedenen Desinfizientien und Mikroorganismen sind wir aber nur sehr ungenau unterrichtet. Die theoretischen Auffassungen und Deduktionen überwiegen an Zahl die brauchbaren experimentellen Resultate, sie sind aber einleuchtend, und manches, was bis jetzt unverständlich oder wenigstens erzwungen gedeutet scheint, wird vielleicht bei Berücksichtigung eventueller Adsorptionsvorgänge, auf die früher zu wenig geachtet wurde, seine richtige Aufklärung finden.

Wir haben schon hervorgehoben, daß nach den Untersuchungen Reichels bei der Einwirkung von Phenol auf Mikroorganismen Adsorptionserscheinungen nicht in Kraft treten und daß sich die Ver-

teilung dieses Desinfektionsmittels zwischen Wasser und Bakterienleibern einfach nach der HENRYschen Regel vollziehen soll. In diesem Falle hängt die Wirksamkeit eines Desinficiens in erster Linie von seinen Löslichkeitsverhältnissen ab. Je löslicher es in den Bakteriensubstanzen ist, desto stärker wird im allgemeinen sein Effekt sein. Die Beziehungen zwischen dem Phenol und den Zellstoffen sind besser untersucht als die irgendeines andern Desinfektionsmittels. Die Anregung zu diesen Studien gab R. KOCH in seiner grundlegenden Arbeit über Desinfektion (1881), in welcher die geringe Desinfektionskraft alkoholischer und öliger Phenollösungen den wäßrigen gegenüber zum ersten Male mitgeteilt wurde. WOLFFHÜGEL & KNORRE stellten dann auf seine Veranlassung die ersten Versuche über die Verteilung des Phenols zwischen Wasser und Oel an. Sie bewiesen, daß Phenol leichter von Wasser zu Oel geht als umgekehrt, kamen aber zu keiner klaren theoretischen Erkenntnis dieses Vorganges. Eine wesentliche Förderung brachte auf diesem Gebiete die Arbeit SCHEURLENS. Er zeigte, daß die Wirkung einer wäßrigen Phenollösung durch einen Kochsalzzusatz erheblich gesteigert wird. Fügte man zu 1-proz. Karbolwasser soviel NaCl, als ohne Trübung zu erzeugen möglich war, so erhielt es die desinfizierende Kraft einer konzentrierten Phenollösung. Die von SCHEURLEN zu diesem Befund gegebene Erklärung erwies sich allerdings als unrichtig, war aber an sich sehr interessant. Er nahm an, daß die Hydratbildung des Phenols in Wasser durch Salzzusatz vermindert und daß damit eine höhere Phenolkonzentration erzeugt würde. In einer weiteren Arbeit mit SPIRO verwarf er indessen diesen Erklärungsversuch, und beide Autoren brachten die Verstärkung der Phenolwirkung durch Kochsalz mit dem Prozeß der Aussalzung in Zusammenhang. SPIRO ist dieser Annahme später gemeinschaftlich mit H. BRUNS noch weiter nachgegangen. Besonders instruktiv erscheint hier der Hinweis auf analoge Erscheinungen bei der Färbung. Eine in verdünnte alkoholische Fuchsinlösung gebrachte Seidenfaser färbt sich wenig. Durch Zusatz von Wasser aber wird der Farbstoff aus dem Lösungsmittel in die Seide hineingedrängt. Alkohol entzieht der Faser das Fuchsin, Wasser bringt es wieder an die Seide. Umgekehrt wie Alkohol wirken Salze. Die Seidenfaser wird mit dem Bakterienleib, der Farbstoff mit dem Phenol in Parallele gesetzt. Das Phenol bildet nach diesen Autoren mit dem Eiweiß ein leicht zersetzliches Additionsprodukt. Der Prozeß der Desinfektion wäre demnach nicht rein physikalisch zu verstehen. Aber solche schwache chemische Beziehungen sind, wie SPIRO hervorgehoben hat, von bloßen Lösungsaffinitäten nicht scharf zu scheiden.

Die weiteren an dieser Stelle vorhandenen Angaben sollen wegen ihrer grundlegenden Bedeutung hier eine wörtliche Wiedergabe finden:

„Wenn auf der einen Seite Wasser, auf der anderen Bakterienleiber ein und demselben Körper, in diesem Falle dem Phenol, als Lösungsmittel dienen können, so wird sich je nach dem Verteilungsfaktor das vorhandene Desinficiens zwischen den beiden Systemen verteilen; lockere ich jetzt die „Affinität", den Zusammenhang zwischen Phenol und Wasser, dadurch, daß ich dem Wasser Kochsalz zusetze, so wird der Verteilungsfaktor zu gunsten des Bakterienleibes geändert, und es wird in den Bakterienleib mehr Phenol eindringen, ebenso wie in eine Seidenfaser aus alkoholischer Fuchsinlösung mehr Farbstoff eindringt, je mehr Wasser ich zu der Lösung setze."

Dementsprechend verstärken alle Körper die Desinfektionskraft von Phenol, die es aus seiner wässerigen Lösung ausfällen.

Paul & Krönig konnten die Verstärkung der Phenolwirkung durch Kochsalz ebenfalls bestätigen. Auch Beckmann, der mit verschiedenen Bakterienarten gearbeitet hatte, erhielt ähnliche Resultate. Er suchte den Grund für die Vermehrung der Desinfektionskraft in einer Wasserentziehung durch Kochsalz, doch genügte ihm diese Erklärung keineswegs, und er verwies auf spätere Versuche. Weyland und im Anschluß an ihn Römer brachten dagegen die Phenolwirkung mit einer Eiweißfällung in Zusammenhang, und der letztere schloß aus verschiedenen Versuchen, daß auch eine Vorbehandlung der Bakterien durch Kochsalz wirke, weil durch sie die Hüllen der Mikroorganismen geschädigt und damit durchgängiger für das Phenol gemacht würden. Spiro & Bruns konnten diese Resultate durchaus nicht bestätigen. Auch die vielfach nachgewiesene Unschädlichkeit des Kochsalzes für Bakterien erwähnen sie als ein gegen die Auffassung Römers sprechendes Moment. Spiro & Bruns konnten ferner zeigen, daß das dem Phenol so nahe verwandte Brenzkatechin nicht durch NaCl, durch das es nicht ausgefällt wird, wohl aber durch Na_2SO_4 und $(NH_4)_2SO_4$ in seiner desinfizierenden Wirkung verstärkt wird, und durch beide Substanzen wird es auch ausgesalzen. Sie fanden auch keine Uebereinstimmung zwischen der eiweißfällenden und der die Phenolwirkung steigernden Eigenschaft verschiedener Salze. Alkohol, ein gutes Fällungsmittel für Eiweiß und ein gutes Lösungsmittel für Phenol, setzte dessen desinfizierende Wirkung bedeutend herab, Harnstoff und Glyzerin, die keinen Einfluß auf die Löslichkeit des Phenols haben, veränderten auch seine Desinfektionskraft nicht. Bei äquimolekularen Quantitäten von NaCl, KCl, NaBr, NaJ, $NaNO_3$ und essigsaurem Natrium war eine Kongruenz zwischen Phenolfärbung und Vermehrung seines Desinfektionsstoffes zu konstatieren. Die Größe der Ionisation ist dabei nicht von Bedeutung. Jodnatrium, das die gleiche Ionisationskonstante besitzt wie Natriumchlorid, wirkt weniger stark vermehrend auf die desinfizierende Kraft des Phenols. Spiro, dessen Anschauungen über die Phenolwirkung in der Hauptsache maßgebend geblieben sind, sucht also in der Verteilung des Phenols zwischen Lösungsmittel und Bakterienzelle die Grundlage für die Desinfektionswirkung. Wir möchten diese Auffassungen hier nicht weiter besprechen, ohne vorher der gegenwärtig so viel verwendeten Lipoidtheorie zu gedenken. Sie lehrt bekanntlich, daß eine jede Zelle von einer Lipoidhülle umgeben sei, und daß nur solche Substanzen in das Protoplasma gelangen können, die in dieser Membran löslich sind. Der Begriff der Lipoide ist ein sehr vager geworden. Charakteristisch ist für sie eigentlich nur noch ihre Löslichkeit in Aether, Chloroform, Petroläther und ähnlichen Substanzen (vgl. u. a. die Monographie von Ivar Bang). Einige sind fettähnlich (Lecithin), andere nicht (Cholesterin), viele sind von ganz unbekannter Konstitution. Die Existenz einer lipoiden Zellmembran ist unbewiesen. Eventuell handelt es sich nur um sogenannte Oberflächenhäute (Bechhold u. a.). Die Wichtigkeit der Lipoide für die Vermittelung narkotischer Wirkungen ist überzeugend nachgewiesen (Meyer, Overton), obwohl auch hier Einschränkungen gelten müssen. Von den Desinfektionsmitteln sind vor allem die Phenole (im weitesten Sinne des Wortes) als lipoidlöslich zu betrachten. Die geringe Lipoidlöslichkeit der Schwermetallsalze wurde zwar auch schon als maßgebend für den Desinfektionswert bezeichnet. Die Beweise fehlen

aber gänzlich. Urteilt man ohne Befangenheit, so muß man im Gegenteil die hohe desinfizierende Kraft dieser Substanzen als einen Beweis gegen die dominierende Bedeutung der Lipoidlöslichkeit betrachten.

Ueber die Verteilung des Phenols zwischen Wasser und Bakteriensubstanzen hat H. Reichel die eingehendsten Untersuchungen, die eine richtige Fortsetzung der Arbeiten von Spiro bedeuten, angestellt.

Zunächst wurde die Phenolverteilung zwischen Oel und Wasser und ihre Beeinflussung durch NaCl nochmals genau festgestellt. Diesen Untersuchungen nach befindet sich das Phenol in Wasser wie in Oel in einfacher echter Lösung, und zwar in beiden Fällen als Phenolhydrat ($2\ C_6H_5OH + H_2O$). Für die Oellösung gilt das natürlich nur, wenn das Phenol aus Wasser in Oel übergeht. Bei Wassergegenwart kann das Oel bedeutend mehr Phenol aufnehmen (44,34 Proz.) als wenn der letztere Körper in getrocknetem Zustande aufgelöst wird. Der Teilungsfaktor besaß eine in weiten Grenzen ausreichende Konstanz. Wurde nun zu dem System Wasser—Oel—Phenol Kochsalz zugesetzt, so zeigte sich eine mit der Zunahme des NaCl-Gehaltes ansteigende Verteilungsverschiebung des Phenols zugunsten der Oelphase. Von den weiteren Ergebnissen hebe ich nur die folgenden hervor: Die Wasserlöslichkeit des Phenols ist bei Gegenwart von Oel niedriger. „Diese Verschiebung des genannten Faktors zugunsten des Oels für den Phenolsättigungszustand, der dort durch den mutmaßlichen Oelgehalt der Phenolphase erklärt wurde, findet sich nun hier bei den Kochsalzversuchen in noch ausgesprochenerem Maße und verhältnismäßig um so ausgesprochener, je weniger NaCl vorhanden ist.“ Gesättigte Phenollösungen kommen aber für den Desinfektionsprozeß kaum in Betracht. Im allgemeinen gilt der Satz, daß gleiche — in arithmetischer Progression wachsende — NaCl-Konzentrationen verhältnismäßig gleiche, geometrisch wachsende Erhöhungen des Teilungsfaktors bedingen. Wurde an Stelle des Olivenöls Cholestearin gewählt, resp. in Olivenöl aufgelöstes Cholestearin, so waren die Verteilungsverhältnisse im Prinzip die gleichen. Olivenöl kann also bei solchen Versuchen als Vertreter der Zelllipoide verwendet werden.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Beziehungen des Phenols zu Eiweiß und die Beeinflussung eines Wasser-Phenol-Eiweißsystems durch Kochsalz untersucht. Das Eiweiß bildet mit den Lipoiden die wichtigste Substanzgruppe der Zelle, ja die eigentlichen Lebensvorgänge spielen sich wohl in ihm ab. Es war aus bekannten physikalisch-chemischen Tatsachen a priori anzunehmen, daß die Verteilungsverhältnisse des Phenoles zwischen Wasser und Eiweiß und ihre Beeinflussung durch Kochsalz ähnlichen Gesetzen folgen würden, wie sie bei dem früher untersuchten System, das an Stelle des Eiweiß Oel enthalten hatte, beobachtet worden waren. Tatsächlich fand sich denn auch ein im wesentlichen gleichsinniger Einfluß der Salzgegenwart auf die Phenolverteilung zwischen Wasser und einer Eiweißphase wie zwischen Wasser und Oel. Als Eiweiß kamen aus Eiklar und aus Pferdeserum gewonnene hitzekoagulierte Scheibchen zur Verwendung. Die Eiweißstoffe hielten das Phenol nicht fest. Durch Reversibilitätsversuche war der scharfe Gleichgewichtszustand der Eiweiß-Phenol-Bindung zu erbringen. Das Phenol war aus dem Coagulum ganz ausziehbar, und da die pro Gramm Coagulum gebundenen Phenolmengen mit steigendem Phenolgehalte der Lösung nicht ab- sondern zunahmen, wurde geschlossen, daß es sich um ein echtes Lösungsgleichgewicht und nicht um Adsorptionsvorgänge handle. Wurden an Stelle der Coagula Bakterienmassenkulturen (B. pyocyaneum) verwendet, so waren die Verteilungsverhältnisse wiederum analoge. „Auch hier findet eine echte Lösungsverteilung statt, deren Gleichgewicht durch Salz in typischer Weise zu verschieben ist.“ Nach der allgemeinen Annahme verändern Phenollösungen ihre Konzentration während der Einwirkung auf Bakterien nicht wesentlich. Reichel untersuchte nun weiter, ob Konzentrationsgemische von Phenol und NaCl, die nach der von ihm gefundenen Gesetzmäßigkeit einen gleichen inneren Phenolgehalt der Zelle bedingen, auch tatsächlich die gleiche desinfizierende Kraft besitzen. Die Ergebnisse konnten die in dieser Fragestellung liegende Annahme im großen und ganzen bestätigen.

Allerdings beobachtete Reichel hier einige wesentliche Abweichungen. Bei kurzdauernden Versuchen wirkten phenolreiche, kochsalzarme Lösungen verhältnismäßig rascher. Diese Resultate änderten sich aber, als durch eine nächste Reihe von Versuchen die Frage beantwortet wurde, welcher Phenolgehalt bei

Gegenwart einer bestimmten Salzmenge (5 Proz. NaCl) mit 1 Proz. Phenol in salzfreier Lösung gleich wirksam sei. Hier zeigten die salzhaltigen Lösungen einen stärkeren Desinfektionswert. Die Abweichungen in diesen Resultaten wurden aus einem unbekannten Einfluß des Salzes auf die Diffusibilität der Phasengrenzschicht zurückgeführt. Um dieses störende Moment auszuschalten, wurde die Desinfektionskraft verschiedener Lösungen nach längeren Zeiträumen festgestellt. Hier fiel nur noch die Einwirkung auf besonders resistente Bakterien in Betracht und die Diffusibilität des Phenols spielte keine Rolle mehr. Aus diesen Versuchen ging mit Bestimmtheit hervor, daß „gleiche Wirksamkeit mit gleichem Einfluß auf die Innenphenolkonzentration einer damit im Gleichgewicht befindlichen (salzfreien) Phase eindeutig verknüpft sei".

Die Erreichung einer bestimmten Lösungskonzentration an Phenol in der Körpersubstanz der Bakterien bildet also eine an sich genügende Bedingung des Zelltodes. Nach den sehr eingehenden Untersuchungen Reichels, auf die wir etwas genauer eingehen mußten, wird somit die Aufnahme von Phenol aus einer wässerigen Lösung durch Bakterien von der einfachsten Form des Verteilungssatzes beherrscht. Die Wirkung des im Protoplasma gelösten Phenols kann als eine fermenthemmende angesehen werden, aus den Verteilungsversuchen mit Eiweiß geht aber u. a. auch hervor, daß das Phenol im Verhältnis zu seiner Konzentration das Quellungswasser des Eiweiß zu verdrängen imstande ist. Die Desinfektion durch Phenol kann daher auch mit allen Prozessen verglichen werden, die wasserentziehend wirken (Hitzekoagulation etc.). An eine direkt koagulierende Wirkung des Phenols im Sinne einer irreversiblen Umwandlung eines Sols in ein Gel ist aber dabei nicht zu denken. Nach Spiro trübt ein Zusatz von wenigstens 0,6 Proz. Phenol eine Eiweißlösung, bei 1,8 Proz. erhält man sogar einen dicken weißen Niederschlag. Gibt man nun aber mehr Eiweißlösung zu, so verschwindet die Trübung wieder. Es handelt sich hier also um eine reversible Eiweißfällung, wie sie auch durch Alkohol und Aussalzen (nach Galeotti selbst durch Schwermetallsalze) hervorgerufen wird. Verflüssigtes Phenol vermag aber auch Eiweiß aufzulösen, und die Lösung ist nachher kochbeständig. Phenol und Eiweiß lösen sich also gegenseitig mit großer Intensität und die scheinbare Fällung beruht nach Reichel auf der Abscheidung einer zweiten flüssigen, an Phenol und Eiweiß reichen Phase. Wenn Molekularbindungen existieren, müssen es sehr lockere sein. Man kann mit der Annahme einer echten Lösung zwischen Phenol und Eiweiß auskommen. Jedenfalls halten die Eiweißstoffe das Phenol nicht fest, man kann es aus einer Lösung auch bei Gegenwart von Eiweiß gut mit der Br-Titrationsmethode bestimmen. Bedeutungsvoll ist auch der von Reichel geleistete Nachweis, daß man die für Phenol eigentümliche Verteilung ebensogut aus einer Löslichkeit in den Eiweißsubstanzen wie in den Lipoiden der Bakterien erklären kann. Reichel weist denn auch auf einige Arbeiten hin, die die ausschlaggebende Bedeutung der Lipoidmembran etwas in Frage gezogen haben. Wir möchten diese Literatur, bei der auch die neuen Arbeiten Ashers Erwähnung finden müßten, des verfügbaren Raumes wegen hier nicht diskutieren, zumal strikte Beweise weder nach der einen noch nach der andern Seite hin zu erbringen sind. Jedenfalls kann man sich die Plasmahülle ebensogut eiweißartig denken wie lipoid. Da zu alledem bekannt ist, daß Lipoide (z. B. Lecithin) mit Eiweiß lockere Bindungen eingehen, hat man auch eine direkte Stütze für die Annahme einer aus diesen beiden für die Zelle wesentlichen Substanzgruppen zusammengesetzten Membran.

Die meisten Autoren sind der Ueberzeugung, daß, falls dem Desinfektionsprozeß eine chemische Bindung zugrunde liege, die allerschwächsten Konzentrationen des Desinfektionsmittels bei langedauernder Einwirkung schließlich zur Abtötung von Mikroorganismen genügen müßten. Diese Annahme setzt natürlich voraus, daß das Desinficiens in die Zelle hinein diffundiert. Ganz schwache Konzentrationen wirken nun tatsächlich, wie schon angegeben wurde, häufig mit der Zeit abtötend. Wir können uns das aber durch die Annahme von Adsorptionsvorgängen erklären. Andererseits steht fest, daß gewisse Desinfektionsmittel, z. B. Phenole, nicht mehr wirken — auch bei längstem Zusammenbleiben mit Bakterien nicht — wenn ihre Konzentration unter eine bestimmte Grenze heruntersinkt. Wenn die Mikroorganismen sich dem Desinfektionsmittel gegenüber gänzlich passiv verhalten würden, dann würden solche Feststellungen allerdings gegen das Eintreten einer chemischen Bindung sprechen. Aber es ist sehr wohl möglich, daß die Bakterien kleine Mengen Desinficiens nicht nur binden, sondern auch zerstören können, ja, daß diese Fähigkeit sich mit der Zeit sogar steigert. Das ist allerdings auch nur eine aus Analogien mit dem Verhalten anderer Zellen abgeleitete Vermutung, die selbstverständlich die Existenz von chemischen Bindungen nicht beweist. Aber es dürfte wohl an der Zeit sein, die Beziehungen der Mikroorganismen zu den Desinfektionsprozessen wiederum mehr von biologischen Gesichtspunkten aus zu betrachten. Man weiß doch heute — ich erwähne nur dieses eine Beispiel — zur Genüge, daß die Mikroben sogar eine so schwer deutbare Eigenschaft, wie sie die Gewöhnung an bestimmte Gifte und Giftgruppen darstellt, ausbilden können.

Wir haben schon des öftern die Arbeiten Küsters und seiner Mitarbeiter hervorgehoben. Sie stehen zum Teil — namentlich wegen der Annahme von Adsorptionsvorgängen — in einem Gegensatz zu den Ergebnissen von Reichel. So fanden Küster & Bojarsky, daß, wenn eine genügend große Bakterienmenge in wässerige Phenollösung gebracht wird, eine nachweisbare Verminderung des Phenolgehaltes der Lösung eintritt. Diese ist abhängig von der Menge der Bakterien, der Zeit der Einwirkung und der absoluten Menge und Konzentration des Phenols. Aehnliches gibt Ernst Meyer an, ebenso Küster und seine weiteren Mitarbeiter Autenrieth und Rothaub. Wichtig ist an diesen Untersuchungen namentlich der Nachweis, daß auch die absolute Menge des Desinfektionsmittels von Bedeutung ist.

Diese Tatsache ist schwer deutbar, da man sich das Desinfektionsmittel den Bakteriensubstanzen gegenüber immer als in großem Ueberschuß vorhanden denkt, auch dann, wenn man es in verhältnismäßig kleinen Mengen und geringen Konzentrationen verwendet. Rein chemisch-physikalische Vorstellungen werden für sie wohl kaum eine hinreichende Erklärung schaffen. In Verbindung mit den anderen Feststellungen Küsters spricht sie aber entschieden für eine Verankerung des Desinfektionsmittels (Phenol) durch die Mikroorganismen. Die Verankerung ist reversibel. Die Absorption geht mit der beginnenden Abtötung der Bakterien zurück und erreicht, wenn die Hauptmenge abgestorben ist, beinahe wieder den Nullpunkt.

Da Adsorption und chemische Bindung nebeneinander vorkommen können, hat Bechhold durch W. Schellens untersuchen lassen, wie viel von einem Desinficiens gebunden und wie viel adsorbiert wird. Als Desinfektionsmittel wurden gewählt: Sublimat, Quecksilbercyanid und Quecksilberacetat, an Stelle der Bakterien wurden Fruchthaare von Eriodendron sowie Fasern von Jute, Seide und Wolle verwendet.

Alle Quecksilbersalzlösungen enthielten 1 g Hg. Von Sublimat wurde im allgemeinen mehr adsorbiert als fixiert; immerhin wurde

etwa ein Drittel der aus der Lösung verschwundenen Menge gebunden. Quecksilbercyanid wurde fast nur adsorbiert, Quecksilberacetat besser adsorbiert und verhältnismäßig noch besser fixiert als Sublimat. Bechhold verwendet diese Untersuchungsreihe, um einen neuen Beweis für die Ueberlegenheit des Sublimates dem Quecksilbercyanid gegenüber zu geben. Die mit Quecksilberacetat, das tatsächlich kein gutes Desinficiens ist, erhaltenen Resultate machen diese Ableitungen jedoch problematisch.

Chemische Bindungen sind an Bakterien naturgemäß am schwierigsten festzustellen. Ein direkter Nachweis im Bakterienleib ist vorderhand so gut wie ausgeschlossen. Immerhin kann man hoffen, ihn mit der Zeit zu erbringen. Ich verweise hier auf eine Arbeit Cohnheims, der Farbstoffbindungen in Zellen beobachten konnte.

Da nun die Penetration der Hülle sowie die Auflösung im Plasma der chemischen Bindung unter allen Umständen vorangehen müssen, wird man bei Untersuchungen, die auf Veränderungen der Konzentration und Menge des Desinfektionsmittels fußen, immer mit drei verschiedenen Vorgängen gleichzeitig zu rechnen haben, zu denen sich dann noch in vielen Fällen die Adsorption gesellt. Denkt man sich außerdem das Innere der Zelle in verschiedene Fächer eingeteilt, nicht nur in Protoplasma und Kern, so erkennt man die relative Untertauglichkeit unserer Untersuchungsmittel zur Lösung solcher Fragen.

Die Verteilung eines Desinfektionsmittels zwischen Parasit und Körper, also seine Parasitotropie und Organotropie, kann ebenso gut von physikalischen wie von chemischen Affinitäten geleitet werden. Die lösende kann so gut wie die bindende Substanz als Rezeptor bezeichnet werden. Ebenso kann die große Verschiedenheit der Wirkung ein und desselben Desinfektionsmittels verschiedenen Bakterien gegenüber (vide hauptsächlich Bechhold) ebenso gut aus physikalischen wie aus chemischen Besonderheiten erklärt werden.

Adsorption, Diffusion, einfache Lösung in Membran, Protoplasma und Kern (soweit er vorhanden ist) und chemische Bindung können bei ein und demselben Desinfektionsprozeß nacheinander zur Geltung kommen, aber nur in den wenigsten Fällen sind wir über die vorwiegende oder ausschließliche Bedeutung des einen dieser Faktoren genau orientiert.

D. Wirkung von Ionen und Molekülen.

Die kristalloiden Substanzen werden bekanntlich in Elektrolyte und Nichtelektrolyte eingeteilt. Die Elektrolyte sind nach der Theorie von Arrhenius in wässeriger Lösung teilweise dissoziiert, d. h. in Ionen gespalten. Die Grundlagen für diese Anschauung bilden hauptsächlich zwei Eigenschaften solcher Lösungen: der osmotische Druck ist größer als der Molekelzahl der in ihnen gelösten Substanz entspricht, und sie leiten den elektrischen Strom. Für jede Konzentration besteht zwischen den dissoziierten und in Ionen zerlegten Molekülen ein bestimmtes Gleichgewicht. Die Dissoziation schreitet parallel mit der Verdünnung vorwärts. Für die chemischen Reaktionen der Elektrolyte fallen im allgemeinen nur ihre Ionen in Betracht. Krönig & Paul sowie Scheurlen & Spiro gebührt das Verdienst, auf die Beziehungen zwischen Dissoziation und Desinfektion zum ersten Male hingewiesen und sie zum Gegenstande experimenteller Untersuchungen gemacht zu haben. Zwischen den von den genannten

Autoren gewählten Methoden bestand insofern ein prinzipieller Unterschied, als SCHEURLEN & SPIRO das Desinfektionsmittel im Gegensatz zu dem Vorgehen von KRÖNIG & PAUL nicht vor der Ueberimpfung der Probe chemisch vernichteten. Auf das Methodische kann ich sonst auch hier nicht näher eingehen. Die Versuche beweisen, daß die Desinfektion durch Elektrolyte in hohem Maße von ihrem Dissoziationsgrade abhängig, zum Teil sogar fast vollständig durch ihn bestimmt ist. Die Dissoziation an und für sich desinfiziert natürlich nicht, sie bildet nur eine Vorbedingung für die Desinfektion.

PAUL & KRÖNIG, deren Arbeiten auf diesem Gebiete die grundlegendsten sind, haben bei ihren mit der Granatmethode ausgeführten Versuchen äquimolekulare Mengen der verschiedenen Desinfektionsmittel angewendet. Zunächst wurden die Salze verschiedener Edelmetalle (Quecksilber, Silber, Gold, Kupfer) auf ihre desinfizierende Wirkung geprüft. Festzustellen war die Bedeutung des Metallions, des Säureions, und des nicht dissoziierten Moleküls. Zu dem Ende wurden erstens verschiedene Salze desselben Metalles, die nicht den gleichen Dissoziationsgrad haben, miteinander verglichen und außerdem der Einfluß geprüft, den ein Zurückdrängen der Dissoziation auf die Desinfektionskraft hatte. Die verschiedenen Quecksilbersalze (Mercurichlorid, Mercuribromid, Mercurirhodanid, Mercurijodid und Mercuricyanid) wirkten ihrem Dissoziationsgrad entsprechend. Aehnliche Ergebnisse erhielten KRÖNIG & PAUL bei der Prüfung von Silber-, Gold- und Kupfersalzen.

Befand sich in einer Metallsalzlösung das Metall in Form eines komplexen Ions, so wirkte die Flüssigkeit wenig desinfizierend. Ebenso erwies sich die Desinfektionskraft der Metallsalze in Alkohol- und Aetherlösungen, allgemein gesagt in Lösungen, in denen diese Salze wenig dissoziiert sind, als sehr geringfügig. Wurde der Dissoziationsgrad einer Metallsalzlösung durch Zusatz eines anderen Salzes mit dem gleichen Säureion zurückgedrängt (z. B. durch Hinzufügen von NaCl aber auch von KCl und HCl zu $HgCl_2$ in Wasser), so wurde auch die Desinfektionswirkung herabgesetzt, und zwar in einer der Dissoziationsverminderung ziemlich gut entsprechenden Stärke. Zusatz von Chloriden zweiwertiger Kationen ($HgCl_2$ $ZnCl_2$, $CdCl_2$ etc.) setzte den Dissoziationsgrad sowie die Desinfektionskraft weniger stark herab. Eine weitere Untersuchungsreihe sollte den Anteil des Säureions und des nicht dissoziierten Moleküls an der Desinfektion hervortreten lassen. Zu diesem Zwecke wurden zunächst eine Anzahl von Salzen desselben Metalls mit annähernd gleichem Dissoziationsgrad geprüft. An einer großen Reihe von Silbersalzen, ferner von Quecksilber, Gold, Platin und Kupferverbindungen etc. wurde erwiesen, daß die Desinfektionskraft der Metallsalzlösungen nicht nur von der Konzentration der in ihr befindlichen Metallionen, sondern auch von der Art und der Konzentration der Anionen und auch von dem nicht dissoziierten Anteil abhängig ist. BEHRINGS Ansicht, „daß der desinfizierende Wert der Quecksilberverbindungen im wesentlichen nur von dem Gehalt an löslichem Quecksilber abhängig ist", war damit widerlegt.

Die für sich allein auf ihren Desinfektionswert geprüften Säuren (HFl, HCl, HBr, HCN, $HClO_4$, $HNO_3H_2SO_4$, H_2SiFl_6, H_3PO_4, CCl_3COOH, $CHCl_2COOH$, HOOC—COOH, HCOOH, CH_3COOH) wirkten im allgemeinen im Verhältnis ihres Dissoziationsgrades, d. h. entsprechend der Konzentration der in der Lösung enthaltenen Wasserstoffionen. Außerdem fanden PAUL & KRÖNIG, daß „den Anionen, bzw. den nicht dissoziierten Molekeln der Flußsäure, Salpetersäure und Trichlosessigsäure eine spezifische Giftwirkung zukomme. Diese spezifische Wirkung tritt mit steigender Verdünnung gegenüber der Giftwirkung der Wasserstoffionen zurück". Die untersuchten Basen (K, Na, Li, NH_4-hydroxyd.) desinfizierten ebenfalls ihrem Dissoziationsgrade entsprechend, doch schien das OH-Ion gegenüber Staphylococcus aureus pyogenes und Milzbrandsporen weniger giftig als das H-Ion.

Von organischen Verbindungen kamen in erster Linie Substanzen der Phenolreihe zur Prüfung (Phenol, Solveol, Solutol, Lysol und Creolin).

Phenol hat den Charakter einer schwachen Säure, ist demgemäß in wässeriger Lösung geringgradig in C_6H_5O-Ionen und H-Ionen gespalten. Da aber eine 4-proz. Lösung von Phenolnatrium, bei der eine viel weitergehende Dissoziation auftritt, fast wirkungslos blieb, während die entsprechende Phenollösung stark desinfiziert, kann die Wirkung des Phenoles nicht im Zusammenhang mit seiner Dissoziation stehen. SCHEURLEN & SPIRO hatten ungefähr gleichzeitig

mit KRÖNIG & PAUL die stärkere desinfizierende Kraft des Quecksilberchlorides dem Quecksilberhyposulfit gegenüber auf die Dissoziationsverhältnisse zurückgeführt. Die von ihnen gefundenen Ausnahmen, die sie auf eine besondere Giftigkeit gewisser Quecksilberverbindungen (z. B. Hg-Aethylchlorid) zurückführten, wurden von KRÖNIG & PAUL nicht anerkannt und waren offenbar auch nach SCHEURLENS eigenen späteren Aussagen nur scheinbare, durch die Methodik bedingte.

PAUL, BIRSTEIN & REUSS machen in einer ihrer schon oft zitierten Arbeiten (Biochem. Zeitschr., Bd. 25, S. 224) auf gewisse Eigentümlichkeiten der $HgCl_2$-Dissoziation aufmerksam. Neben der Dissoziation spielt sich bei steigender Verdünnung ein Vorgang ab, der die Quecksilberionenkonzentration herabsetzt. Es handelt sich wahrscheinlich um eine hydrolytische Spaltung, für die der Ausdruck:

$$2\,HgCl_2 + H_2O = (HgCl)\,2\,O + {}_2H^{\cdot} + 2\,Cl'$$

gilt. Die Chlorionen drängen dann wiederum die elektrolytische Dissoziation

$$HgCl_2 \rightleftarrows Hg'' + 2\,Cl'$$

zurück. Die Desinfektionswirkung nimmt daher mit steigender Verdünnung mehr ab als nach der einfachen Dissoziationsgleichung zu erwarten wäre. Um Mißverständnisse zu verhindern, möge hier noch erwähnt werden, daß nicht der Dissoziationsgrad an und für sich, sondern die Ionenkonzentration für die Desinfektionskraft maßgebend sind. Die Verdünnung verstärkt also zunächst den Desinfektionswert und setzt ihn nachher wieder herab.

Wie schon erwähnt, machen die Arbeiten von KRÖNIG & PAUL auch eine Mitbeteiligung des nicht dissoziierten Anteiles an der Desinfektion wahrscheinlich. Sie ist immerhin geringfügig. Die Dissoziation bildet also die hauptsächlichste Vorbedingung für die bakterientötende Wirkung eigentlicher Elektrolyte. Für den endgültigen Effekt aber ist die desinfizierende Qualität der Ionen entscheidend. Hat man es mit Säuren oder Laugen zu tun, und kann man wirklich annehmen, daß bei diesen Substanzen nur die H- resp. OH-Ionen wirksam sind, so steht die desinfizierende Wirksamkeit der einzelnen Glieder dieser Gruppen in direkter Proportion zu ihrem Dissoziationsgrad. Metallsalze dagegen lassen sich, was ihre Desinfektionskraft betrifft, unter sich nicht so einfach vergleichen. Abgesehen von der Dissoziation ist hier die spezifische desinfizierende Kraft der verschiedenen Ionen zu unterscheiden. Das Quecksilber-Ion steht oben an, es wirkt bedeutend stärker als irgendein anderes Kation. Eine genaue Reihenfolge läßt sich für die anderen Metall-Ionen kaum angeben. Dem Quecksilber stehen von den gebräuchlichsten Schwermetallen relativ an Desinfektionskraft am nächsten das Silber, das Zink und das Kupfer. Für das wirksamste Säure-Ion (Anion) müßte man nach den Untersuchungen von KRÖNIG & PAUL das Ion Cl halten, folgen würden dann (ungefähre Angabe) nach absteigender Kraft geordnet die Ionen NO_3, SO_4 und schließlich die organischen Anionen. Nach solchen Reihen läßt sich die Desinfektionskraft eines Metallsalzes annähernd a priori schätzen. Vorbedingung ist natürlich die Löslichkeit der Substanz. Silberchlorid ist z. B. wegen seiner relativen Unlöslichkeit ganz unwirksam. Die von KRÖNIG & PAUL untersuchten Säuren wirkten auf Milzbrandsporen nach absteigender Kraft geordnet in folgender Reihenfolge:

Flußsäure, Salpetersäure, Trichloressigsäure, Ueberchlorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure Chloressigsäure, Cyanwasserstoffsäure*).

*) Vor ihnen hatte v. LINGELSHEIM die Behauptung aufgestellt, daß die sämtlichen anorganischen und organischen Säuren in äquivalenten Mengen ver-

STEVENS & CLARK konnten in ihren Experimenten den gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen Desinfektion und Dissoziation der Säuren nicht bestätigen. MANFRED BIAL nahm dann die Versuche von PAUL & KRÖNIG wieder auf. Er bemerkte, daß die beiden Autoren eigentlich zu starke Konzentrationen verwendet hätten, bei denen neben der H-Ionenkonzentration auch die oxydative Eigenschaft der Säuren wirksam wird. Er untersuchte namentlich die Desinfektionskraft verschiedener Säuren bei gleicher Konzentration aber ungleicher Dissoziation. Als Testobjekt wurde Hefe verwendet. Die Desinfektionswirkung entsprach dem Dissoziationsgrade. Am stärksten wirkten die in dünnen Konzentrationen völlig (HCl, H_2SO_4, HNO_3, CCl_3COOH), mittelstark die etwas weniger (HOOC—COOH, HCOOH, H_3PO_4), am schwächsten die kaum dissoziierten Säuren (CH_3—COOH, $CH_3 \cdot CH_2 \cdot COOH$ und $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$).

Weitere Resultate seiner Untersuchungen sollen später erwähnt werden. Der von ihm wie von KRÖNIG & PAUL gezogene Hauptschluß auf die dominierende Bedeutung der H-Ionenkonzentration kann aber in seiner ganzen Bestimmtheit nicht mehr aufrechterhalten werden. WINSLOW & LOCKRIDGE untersuchten die Wirkung verschiedener Säuren auf Typhus- und Colibacillen und kamen zu folgenden Ergebnissen und Schlüssen: Die desinfizierende Kraft der Salz- und Schwefelsäure hängt nicht von der Säuremenge direkt ab, sondern von dem Dissoziationsgrad, die beiden Säuren wirken entsprechend der pro Volumeinheit vorhandenen H-Ionenzahl. Dagegen steht der Desinfektionswert der Essig- und der Benzoesäure in Proportion zu der in der Lösung vorhandenen Säuremenge. Die Dissoziation hat für die Desinfektionskraft dieser beiden Körper wenig zu bedeuten. LOCKEMANN & LUCIUS zeigten — hierin zunächst in Uebereinstimmung mit PAUL & KRÖNIG — daß die Flußsäure besser antiseptisch und besser desinfizierend wirkt als die Salzsäure, trotzdem sie wenig dissoziiert ist. Zusatz von Natriumfluorid setzte ihre Wirkung herab, dagegen wurde die Salzsäure durch NaCl-Beifügung in ihrer Desinfektionskraft verstärkt, ebenso durch gewisse Mengen Natriumfluorid (große setzten die Wirkung wieder herab). NaCl vermochte dagegen den Desinfektionswert der Flußsäure nicht zu erhöhen. Diese Arbeiten, deren Resultate zum Teil vieldeutig sind, sprechen jedenfalls für eine größere Wirkung der Anionen und des nicht dissoziierten Anteiles bei der Säuredesinfektion. HAILER hat die Desinfektionskraft der Schwefel-, Oxal-, Zitronen-, Wein-, Essig- und Borsäure verglichen. Am stärksten wirkte die Schwefelsäure. Essig-, Wein- und Zitronensäure wirkten in äquimolekularen Mengen ungefähr gleich stark, weniger die Oxalsäure, am schwächsten die Borsäure. Kombinierte er diese Säuren mit Phenol, so verstärkten sie die Desinfektionskraft des letzteren in einer etwas anderen Reihenfolge, Oxalsäure wirkte dann am meisten, es folgten H_2SO_4, Essig-, Wein-, Zitronen-, Borsäure.

Besonderes Interesse gewähren auf diesem Gebiete die schon angeführten Arbeiten von PAUL, BIRSTEIN & REUSS über die Kinetik der Giftwirkung von gelösten Stoffen, denen sich die unter PAULS Leitung angestellte Arbeit von LUDWIG KLOCMAN anschließt.

PAUL, BIRSTEIN & REUSS stellten die Desinfektionswirkung verschiedener anorganischer und organischer Säuren in isohydrischen wässerigen Lösungen fest. Für Salzsäure, Chlorsäure und Flußsäure lag der Wert der Desinfektions-Geschwindigkeitskonstanten durchschnittlich bei 0,025, für Salpetersäure, Schwefelsäure und Bromwasserstoffsäure erhob er sich auf 0,06 und am höchsten erwies er sich für die Ueberchlorsäure und die Jodwasserstoffsäure, bei denen er die Zahlen 0,12—0,15 erreichte. Die Autoren schlossen daraus, daß die Wasserstoffionenkonzentration für die Desinfektionswirkung der Säuren nicht allein ausschlaggebend sein könne, sondern daß auch dem Anion eine wesentliche Bedeutung zuerkannt werden müsse. Da nun die Anionen, wie aus anderen Versuchen (mit Alkalisalzen) hervorgeht, an und für sich keine Giftwirkung für die untersuchten Mikroorganismen haben, müssen sie nach diesen Versuchen, ohne selbst Desinfizienten zu sein, einen beschleunigenden, also aktivierenden Einfluß auf die Desinfektionswirkung der Wasserstoffionen ausüben. Sie sind positive Giftkatalysatoren. Die Wirkungen der Essigsäure und der n-Buttersäure änderten sich mit den Konzentrationen der beiden Substanzen in verschiedener Intensität. Für die Essigsäure bestand eine ziemlich genaue Proportionalität

---

wendet, gleich stark desinfizierten. Seine Resultate stehen aber nur in einem scheinbaren Widerspruch zu denen von PAUL & KRÖNIG. Er verwendete zu stark verdünnte Lösungen, bei denen die Dissoziationsunterschiede ausgeglichen waren.

zwischen Desinfektionswirkung und Konzentration, bei der n-Buttersäure nahm dagegen die Desinfektionskraft mit dem Quadrate der Konzentration zu. Daher wirkten beide Säuren in verdünnten Lösungen nahezu gleich, während sie bei hoher Konzentration starke Verschiedenheiten zeigten. Die Wirkung der Essigsäure sowie der n-Buttersäure überstieg die einer 100-literigen Salzsäure mit viel höherer Wasserstoffionenkonzentration bedeutend. Eine 1,65-litrige Buttersäure tötete Staphylokokken viel rascher ab als eine ihr isohydrische 2-litrige Essigsäure. Aus diesen Tatsachen folgt, daß hier die Wasserstoffionenkonzentration keine wesentliche Rolle für den Desinfektionsprozeß spielt, sondern daß namentlich die Anionen und die nicht dissoziierten Moleküle in Betracht fallen.

In einer letzten Arbeit studierten Paul, Birstein & Reuss den Einfluß der Neutralsalze auf die Desinfektionsgeschwindigkeit von Säuren. Die verwendeten Salze hatten teils ein gemeinschaftliches, teils ein verschiedenes Anion mit den untersuchten Säuren und wurden in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt. Wurde zu der Säure von der Formel HX die äquivalente Menge eines Salzes MeX_2 zugefügt, so erreichte die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstante den Wert der stärker desinfizierenden Säure HX_2. Beispiele: Salzsäure plus $NaNO_3$ wirkt wie HNO_3, HCl plus $KClO_4$ wie Ueberchlorsäure. Aus Kombinationsversuchen mit HCl und Brom- resp. Jodsalzen ging mit ziemlicher Sicherheit hervor, daß das Cl-Ion eine besondere Stellung einnimmt. Im Gegensatze zu den anderen Anionen der Säuren wirkt es nicht katalytisch, die Desinfektionskraft der Salzsäure hängt also nur von der H-Ionenkonzentration ab, wie schon aus den früheren nur mit Säuren vorgenommenen Versuchen hervorzugehen schien.

Die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstanten dieser Säure-Salzgemische verhielten sich annähernd den in ihnen enthaltenen Salzkonzentrationen proportional. Nicht die Beschleunigung sondern die gesamte Reaktionsgeschwindigkeit des Desinfektionsvorganges war der Konzentration des Neutralsalzes oder seines wirksamen Iones entsprechend. Weitere Ueberlegungen führten zu folgender Vorstellung: Auch die Wasserstoffionen der Säure wirken nicht in besonderer Weise abtötend, sie beschleunigen nur einen Abtötungsvorgang, der ohnehin bei in H_2O suspendierten Bakterien vor sich geht. Der Zusatz der Neutralsalze vermehrt dann die ursprüngliche Abtötungsgeschwindigkeit nochmals. Sie können die Desinfektionswirkung der Säuren nur um das 2—3-fache steigern, deshalb scheinen sie an sich unwirksam, sie sind aber nur sehr viel weniger wirksam als die H-Ionen. In der Literatur finden sich viele Angaben über die Beschleunigung katalytischer Wirkungen durch Hinzufügung von Neutralsalzen. (Beispiel: Zuckerinversion durch Säuren). Vor Paul, Birstein & Reuss hat schon Manfred Bial den aktivierenden Einfluß von Neutralsalzen auf die Säurewirkung Hefezellen gegenüber nachgewiesen. Wenn auch Paul, Birstein & Reuss gegen seine Methodik einige Einwände geltend machen, so bleibt doch die Tatsache, daß er das Richtige erkannt hat, bestehen. Auch er hat übrigens schon auf die Analogie mit gewissen chemischen Reaktionen (siehe oben) hingewiesen. Die Arbeit Klocmans bildet eine Fortsetzung und Ergänzung der Untersuchungen von Paul, Birstein & Reuss. Die Wasserstoffionenkonzentration erwies sich für den Desinfektionswert von Chlorsäure, Schwefelsäure, Malon- und Bernsteinsäure als ziemlich maßgebend, nicht aber für den der Salpetersäure, der Ueberchlorsäure, der Ameisen- und der Propionsäure. Anionenwirkungen und Wirkungen des nicht dissoziierten Moleküles werden damit aufs neue wahrscheinlich gemacht. Da die Schwefelsäurewirkung der Ionenkonzentration proportional stieg, andererseits aber durch Paul, Birstein & Reuss eine katalytische Kraft des SO_4-Ions anzunehmen war, wurde der Einfluß von Na_2SO_4 auf die Salzsäuredesinfektion untersucht. Der Zusatz blieb ohne wesentliche Wirkung. Natriumchlorid wirkte negativ katalytisch auf HCl, doch waren die Resultate nicht ganz überzeugend. Schließlich hat Klocman die Wirkung der nicht dissoziierten Essigsäuremoleküle durch folgende Versuchsanordnung wahrscheinlich gemacht. Er stellte die Desinfektionskraft von Essigsäure-Salzsäuregemischen fest, in denen die Dissoziation der Essigsäure fast vollständig durch die HCl zurückgedrängt war. Die Salzsäure selbst wirkt wie angegeben nur der H-Ionenkonzentration entsprechend. Aus diesen Versuchen ging unzweideutig hervor, daß neben den H-Ionen der Salzsäure auch den nicht dissoziierten Essigsäuremolekülen ein Anteil an der Desinfektionswirkung zukommt.

Die noch vor kurzem herrschende Ansicht, daß für die Desinfektionswirkung der Säuren einzig die Wasserstoffionenkonzentration

maßgebend sei, muß also aufgegeben werden. Sie hat vielleicht nur für die Salzsäure volle Gültigkeit, bei den anderen spielt auch das Anion und teilweise das nicht dissoziierte Molekül eine wesentliche Rolle. Am meisten gilt das letztere für die organischen Säuren, die sich freilich nicht alle prinzipiell gleich verhalten, bei denen aber die Abweichung von der zunächst erkannten Gesetzmäßigkeit am deutlichsten zutage tritt. Möglicherweise mag hierbei ihre größere Lipoidlöslichkeit (Overton) etwas ausmachen. Die Forschung hat auf diesem Gebiete noch vieles zu klären. Irrtümlich wäre auch, die ursprünglichen Angaben von Krönig & Paul als widerlegt zu betrachten. Die späteren Arbeiten haben sie nur modifiziert. Nach wie vor müssen wir der H-Ionenkonzentration eine hohe Bedeutung für den Desinfektionswert der Säuren beimessen, die Mitwirkung der Anionen und der nicht dissoziierten Moleküle steht aber für die meisten Fälle fest und kann unter Umständen dem ersten Moment an Kraft überlegen sein.

Eine desinfizierende Bedeutung der Anionen war eigentlich auch schon aus den Untersuchungen der Schwermetallsalze durch Krönig & Paul u. a. wahrscheinlich geworden. Wir haben oben eine gewisse Reihenfolge der Anionen nach ihrem desinfizierenden Werte zu geben gesucht, bemerken aber, daß es unmöglich ist, die wirklichen Verhältnisse jetzt schon genau zu erkennen. Daß der Dissoziationsgrad für die Desinfektion durch Schwermetallsalze viel zu bedeuten hat, ist sicher nachgewiesen, aber andere Momente spielen unzweifelhaft mit. Das Sublimat wirkt z. B. bei geringer Hg-Ionenkonzentration stärker als das Quecksilbernitrat. Ob hierfür seine größere Lipoidlöslichkeit ausschlaggebend ist, ob die wenig untersuchten Adsorptionsverhältnisse die Ausnahmen zu erklären vermögen, oder ob irgendein anderes unbekanntes Etwas mitspielt, läßt sich vorderhand nicht mit Sicherheit sagen. Im großen und ganzen bestehen die Auffassungen von Krönig & Paul sowie von Spiro über die dominierende Bedeutung der Ionisation der Schwermetallsalze für ihre desinfizierende Kraft zu Recht. Auch Schrauth & Schoeller konnten das für die gewöhnlichen Quecksilbersalze bestätigen. Daß verschiedene von ihnen, sowie von Blumenthal hergestellte aromatische Quecksilberverbindungen komplexer Natur als ganze Moleküle wirken, spricht nicht dagegen. Auch dem nicht dissoziierten Molekül einfacher Quecksilbersalze kommt nach Paul & Krönig desinfizierende Bedeutung zu, nur steht sie gegen die Hg-Ionenwirkung zurück. Wir hätten demnach etwa die folgenden Verhältnisse: Bei leicht dissoziierenden Hg-Verbindungen wirken namentlich die Metallionen, weniger die Anionen, am schwächsten (?) das nicht dissoziierte Molekül, es gelingt aber, hochkomplizierte organische Hg-Präparate herzustellen, deren ganzes Molekül große keimtötende Kraft besitzt. Vor Paul & Krönig hat schon Dreser auf die Bedeutung der dissoziablen Quecksilbersalze komplexen Verbindungen gegenüber aufmerksam gemacht. Seine Untersuchungen beschäftigten sich allerdings weniger mit der Desinfektionskraft als mit der Toxizität des Quecksilbers niederen und höheren Organismen gegenüber. L. Sabattani hat diese Anschauung später wieder aufgegriffen und weiter verfolgt. Daß das Quecksilber aber im Inneren eines Organismus nicht mehr als Ion wirken kann, haben Schrauth & Schoeller theoretisch überzeugend dargelegt. Die meisten Hg-Präparate sind einfach ihrem

Quecksilbergehalte entsprechend giftig, denn aus den meisten wird das Metall offenbar zuerst frei (Abelin & Bürgi). Immerhin bleibt eine Anzahl Verbindungen übrig, die im Verhältnis zu ihrem Hg-Gehalte wenig giftig sind, da sie offenbar das Metall nicht freigeben. Der therapeutische Effekt steht nicht immer in Parallele zu der Toxizität (Kolle, Rothermundt und Dale). Diese Arbeiten gehören indessen mehr in das Gebiet der Chemotherapie als in das der allgemeinen Desinfektion.

E. Konstitution und desinfizierende Wirkung*).

Da wir die Desinfektionsmittel als allgemeine Zellgifte auffassen, können wir uns über die große Zahl und die Verschiedenartigkeit ihrer Gruppen nicht wundern. Nur die hauptsächlichsten sollen hier besprochen werden.

Spiro hat die Desinfizientien, je nachdem sie als Ionen oder als ganze Moleküle zur Wirkung gelangen, in selche erster bzw. zweiter Ordnung eingeteilt. Diese Unterscheidung kann aber, wie aus der Darstellung des letzten Kapitels hervorgeht, nicht mehr mit ganzer Schärfe gemacht werden, da sich die Grenzen zwischen diesen zwei Hauptklassen immer mehr verwischen. Viele Desinfektionsmittel sind Substanzen von großer chemischer Reaktionsfähigkeit, die in bestimmten Konzentrationen geeignet sind, lebendes Protoplasma sichtbar zu zerstören (Beispiele: Säuren, Alkalien, Halogene, Oxydationsmittel, Schwermetallsalze), die Wirkungsweise der anderen dagegen ist viel schwerer faßbar (Beispiele: Phenole im weitesten Sinne des Wortes). Da aber die letzte Ursache der Bakterienabtötung für kein einziges Desinficiens ganz sicher ermittelt ist, scheint eine Einteilung dieser Arzneien nach ihrer chemischen Natur immer noch die rationellste. Demgemäß haben wir zunächst zwischen anorganischen und organischen Desinfektionsmitteln zu unterscheiden. Die ersteren sind ausnahmslos stark reaktionsfähige Körper, daher auch durchschnittlich von allgemeiner und nicht von spezifischer Wirkung. Wir kennen freilich gerade unter ihnen zwei wesentliche Ausnahmen (Hg, J); dennoch dürfte es zweckmäßiger sein, chemotherapeutisch wertvolle Substanzen auf dem Gebiete der organischen, speziell der aromatischen Verbindungen, deren Verwandtschaft zu Körperzellen und Parasiten differenzierter ist, zu suchen.

Auf die allerverschiedensten Zellsubstanzen können namentlich die Oxydationsmittel und vielleicht auch die freien Halogene einwirken. Die ersteren desinfizieren im allgemeinen entsprechend ihrer Stellung in der für Oxydationsmittel auf Grund ihres elektrischen Verhaltens aufgestellten Reihe (Krönig & Paul). Ueber Einzelheiten sind wir aber wenig aufgeklärt. So entzieht sich die relativ geringe Wirksamkeit hoher H_2O_2-Konzentrationen (Reichenbach) sowie neutraler Lösungen derselben Substanz im Gegensatz zu alkalischen und sauren (Croner) noch einem genaueren Verständnis. Jedenfalls kann der in Freiheit gesetzte Sauerstoff nicht allein Träger der Desinfektionswirkung sein, denn die Zersetzung des H_2O_2 geht in

*) Da in den Kapiteln über Chemotherapie und in der Desinfektionslehre von Gotschlich in diesem Handbuche schon viele Einzelheiten aus diesem Gebiete behandelt worden sind, sollen hier mit Rücksicht auf den beschränkten Raum nur die allerwichtigsten Tatsachen Erwähnung finden.

alkalischer Lösung am schnellsten vor sich, die saure desinfiziert aber besser. H_2O_2 wirkt in einer Bakteriensuspension zuerst auf die lebende Substanz der Mikroorganismen, dann erst auf die Bestandteile der Nährflüssigkeit (Küster). Ozon verhält sich umgekehrt. Die Desinfektionswirkung der Halogene, Chlor, Brom, Jod, ist in ihrer Größe dem Atomgewicht dieser Substanzen umgekehrt proportional. Das Chlor desinfiziert bedeutend stärker als seiner Stellung in der Reihe der Oxydationsmittel entspricht.

Eine zweite Hauptgruppe unter den anorganischen Desinfektionsmitteln kann man aus all den Substanzen bilden, die durch eine besondere Affinität zu den Eiweißstoffen ausgezeichnet sind. Hierher gehören die Alkalien, die Säuren und die Schwermetallsalze. Auf einen eventuellen Zusammenhang zwischen Desinfektion und Eiweißfällung hat zuerst Weyland hingewiesen. Seinen Auffassungen hat sich kurz nachher Römer angeschlossen. Auf die angekündigte gründlichere Bearbeitung des Gegenstandes durch Bechhold darf man gespannt sein. Sie scheint jedenfalls notwendig. Wir haben gesehen, daß für die Desinfektionskraft nahezu aller Substanzen dieser Gruppe der Dissoziationsgrad Bedeutung hat. Aber nicht nur die Ionen (Anionen und Kationen), sondern auch die nicht gespaltenen Moleküle sind wirksam, und die Dissoziation selbst desinfiziert nicht. Die Verbindung dieser Desinfektionsmittel, resp. ihrer Ionen mit dem Eiweiß könnte also doch das eigentliche desinfizierende Moment darstellen. Jedenfalls spricht man besser von einer Bindung zwischen Eiweiß und Desinficiens als von einer Eiweißfällung, denn eine Fällung tritt nur innerhalb bestimmter Konzentrationsgrenzen ein, die vielleicht bei der Abtötung des Bakteriums nicht vorliegen. Daß alle Substanzen dieser Gruppe Eiweißverbindungen bilden, ist genugsam bekannt. Die Frage der Reversibilität dieser Bindungen darf dagegen als unentschieden betrachtet werden (Galeotti, s. auch Bechhold und andere).

Die Alkalien sollen ihrer Hydroxylionenkonzentration entsprechend desinfizieren (Krönig & Paul), wobei nicht zu vergessen ist, daß das OH-Ion schwächer wirkt als das H-Ion (gewisse Analogie mit der Eiweißfällung). Ob die Kationen hierbei wirklich gar keine Bedeutung haben, muß durch weitere Untersuchungen erst entschieden werden. Die geringere Wirkung der OH-Ionen den H-Ionen gegenüber kann eigentlich nicht wundern, da die Großzahl der Bakterien das Optimum ihres Wachstums bei schwach alkalischer Reaktion finden.

Die Seifen werden im allgemeinen einfach den Alkalien zugezählt. Eine genauere Analyse ihrer desinfizierenden Wirkung gab H. Reichenbach. Bei den gewöhnlichen Seifenlösungen fallen als Bestandteile in Betracht: die fettsauren Salze, das überschüssige Alkali und die eventuellen Zusätze. Die Desinfektionskraft nimmt im allgemeinen mit der Molekulargröße ab, doch treten dabei die Stearine wegen ihrer verhältnismäßig zu hohen Wirkung aus der Reihe. Die ungesättigten Säuren sind weniger wirksam als die gesättigten. Die Kalisalze haben relativ hohe Wirksamkeit (Bedeutung der Kationen). Die verschiedenen desinfizierenden Momente potenzieren sich in ihrer Stärke bei gleichzeitiger Wirkung.

Ueber die Säuren wurde schon in dem früheren Kapitel (Dissoziation) das Notwendige gesagt. Ihre Desinfektionskraft hängt ab

von der H-Ionenkonzentration, aber auch vom Anion (Ausnahme HCl und eventuell auch H_2SO_4) und vom nicht dissoziierten Molekül. Das letztere spielt namentlich bei den organischen Säuren eine wichtige Rolle (am besten bewiesen für die Essigsäure).

Die Bedeutung der Dissoziation für die Schwermetallsalze wurde schon eingehend besprochen.

Die wichtigsten Ausnahmen von der zuerst von KRÖNIG & PAUL sowie SPIRO gefundenen Gesetzmäßigkeit haben uns SCHRAUTH & SCHÖLLER sowie BLUMENTHAL und seine Mitarbeiter zur Kenntnis gebracht. Aber diese Ausnahmen sind doch nur scheinbare. In allen von diesen Autoren untersuchten Quecksilberpräparaten befindet sich das Metall in Verbindung mit einem aromatischen Kern, und solchen Substanzen kann schon infolge ihrer chemischen Konfiguration Desinfektionswert zukommen. Man kann sie ebenso gut zu den organischen aromatischen Desinfektionsmitteln zählen wie zu den Hg-Präparaten. SCHRAUTH & SCHÖLLER gingen in ihren Untersuchungen von dem Natriumsalz der Oxyquecksilberbenzoesäure von der Formel



aus. Wurde die Hydroxylgruppe durch Halogen ersetzt, so verminderte sich der Desinfektionswert wenig, mehr durch Schwefel, am meisten, wenn beide Valenzen des Quecksilbers an einen Benzolkern gebunden wurden. Die Desinfektionskraft dieser Verbindungen soll der Festigkeit, mit der das zweite Radikal an dem mit einer Valenz an den aromatischen Kern gebundenen Quecksilber hängt, umgekehrt proportional sein. Die Verbindungen, in denen das Hg mit jeder Valenz an einem aromatischen Kern hängt, sind die beständigsten, daher die unwirksamsten. Die gleichen Autoren haben Derivate des oxy-quecksilberbenzoesauren Natriums untersucht, in denen verschiedene Substitutionen direkt am Benzolkern (in Orthostellung zu der Karboxylgruppe) vorgenommen worden waren. Die Einführung eines Cl- oder J-Atoms, einer Methyl- oder Methoxygruppe steigerte die Desinfektionskraft, die Hydroxyl-, Sulfo- und Amidogruppe setzte sie herab. Der Eintritt einer zweiten Oxyquecksilbergruppe wirkte desinfektionsvermehrend etc.

Die Arbeiten BLUMENTHALS beschäftigen sich ausschließlich mit Verbindungen, in denen das Quecksilber mit beiden Affinitäten an einen Benzolring gebunden ist und in denen dann verschiedene Substituierungen am Kern vorgenommen wurden. Sie sind von ausschließlich chemotherapeutischem Interesse und können daher hier nicht weiter besprochen werden.

Die Affinität der Schwermetallsalze zu den Eiweißkörpern, die vielleicht den eigentlichen Grund ihrer keimtötenden Kraft ausmacht, kann ihren praktischen Desinfektionswert eventuell auch stark vermindern, immer dann nämlich, wenn diese Mittel in eiweißhaltigen Medien wirken sollen. Die zahlreichen Bestrebungen, Schwermetallverbindungen herzustellen, die desinfizieren, ohne sich mit dem Eiweiß der Bakterienumgebung zu verankern, sind daher gerechtfertigt. Der Wunsch, die Tiefenwirkung der Silbersalze zu vermehren, verfolgte im Grunde das gleiche Ziel. Der gangbarste Weg war die Herstellung löslicher Silbereiweißverbindungen, die nach übereinstimmendem Urteil die gesuchten Vorzüge bis zu einem gewissen Grade besitzen. (Eigentlich handelt es sich nicht um wahre Silbereiweißverbindungen, sondern um Salze, denen ein Schutzkolloid beigegeben ist.) Die meisten Hg-Präparate dagegen, die keine Eiweißniederschläge erzeugen, sind von geringerer Desinfektionskraft und nicht weniger toxisch (ABELIN & BÜRGI) als das Sublimat. Bei den dissoziablen Schwermetallsalzen steht der Desinfektionswert in Beziehung zu dem Atomgewicht der Kationen (N. LUZINI). Die schwersten sind die wirksamsten. Die kolloidalen Schwer-

metalle nehmen, was ihre Desinfektionskraft betrifft, den Schwermetallsalzen gegenüber vielleicht nur scheinbar eine besondere Stellung ein.

Portig hat jedenfalls gezeigt, daß das Kollargol gleiche Toxizität wie komplexe Silbersalze besitzt. Damit wurde die Bildung solcher Verbindungen aus den kolloidalen Metallen wahrscheinlich. O. Gros und M. O'Conor haben diese Untersuchungen fortgesetzt und die Resultate im großen und ganzen bestätigt. Die kolloidalen Metalle rufen außerdem als feinverteilte Fremdkörperchen Leukocytose hervor und können wahrscheinlich Gifte der Bakterien adsorbieren. Ihre katalytische Wirkung dürfte für den Desinfektionsprozeß wohl kaum in Betracht fallen. Die direkten Untersuchungen ihrer Desinfektionskraft haben ergeben, daß sie mehr ein entwickelungshemmendes als ein keimtötendes Vermögen besitzen (Cohn, Foa & Agazzotti etc.). Möglicherweise wirken sie auch in dieser Richtung nur nach Maßgabe ihrer Umwandlung in Salze. Doch können auch ihre Oberflächenkräfte und andere, vorläufig nicht bekannte Momente (siehe das über die reinen Metalle Gesagte) eine Rolle spielen. Ueber die Wirkung von Silbersalzen bei Gegenwart kochsalzhaltiger Medien hat O. Gros vor kurzem interessante Mitteilungen gemacht, die für die Auffassung des desinfizierenden Wertes kolloidaler Schwermetalle Bedeutung gewinnen können. Nach seinen Untersuchungen kann man annehmen, daß ein Silberpräparat, das nur wenig Silber in Lösung gehen läßt, proportional mit der Aufnahme des gelösten Anteils durch die Bakterienleiber, immer wieder neues Silber in Lösung schickt. In kochsalzhaltigen Medien hängt daher die Wirksamkeit der Silberverbindungen von der Löslichkeit des gebildeten Chlorsilbers ab. Silberpräparate mit Schutzkolloiden (Protargol, Albargin und Sophol) verhalten sich insofern anderes als dissoziable Silberverbindungen, als bei ihnen selbst in hohen Konzentrationen keine Chlorsilberfällung stattfindet. Eigentliche Silbersalze bilden dagegen bei Gegenwart von NaCl kolloidales und festes Chlorsilber, aus denen das Silber dann wiederum nach Maßgabe seiner Absorption durch die Bakterien in Lösung gehen muß. Stark konzentrierte dissoziable Silberlösungen wirken relativ schwach und langsam, weil sich sofort eine Menge festes Chlorsilber bildet.

Die zuerst von Miller gemachte und seitdem viel bestätigte Beobachtung, daß gediegene Metalle (Gold, Silber etc.) antiseptisch und unter Umständen keimtötend wirken können, hat noch keine ausreichende Erklärung gefunden. Hie und da mag etwas von dem Metall durch die Flüssigkeit des Nährbodens in Lösung gehen (Behring), aber die von Nägeli konstatierten Tatsachen, daß Algen in Süßwasser absterben, wenn gewisse Metalle (Kupfer, Silber, Blei, Zink, Eisen, Quecksilber) in die Flüssigkeit gebracht werden, und daß eine nachweisbare Auflösung dieser Stoffe dabei nicht stattfindet, spricht für eine andere, vorläufig allerdings noch ganz unbekannte Ursache der Giftwirkung. Diese oligodynamische Eigenschaft besitzen die Metalle nach Israel & Klingmann, sowie nach Christian, v. Esmarch u. a. auch Bakterien gegenüber. Wird das Metall aus dem Wasser entfernt, so behält das letztere die desinfizierende Kraft bei. Das Wasser muß aber rein sein, Zusätze heben die keimtötende Wirkung auf.

Die organischen Desinfektionsmittel zeichnen sich den bisher besprochenen — vornehmlich auch den eiweißfällenden — gegenüber durch ihre Lipoidlöslichkeit aus. Doch haben sie auch starke Verwandtschaft zum Eiweiß (Reichel u. a.) und der Zusammenhang ihrer Desinfektionskraft mit ihrer Lipoidlöslichkeit ist nicht ausreichend bewiesen.

Unter den Alkoholen ist der gewöhnliche Alkohol, der Aethylalkohol, als Desinfektionsmittel am gebräuchlichsten. Am besten wirkt er in 50—70-proz. Lösung (Epstein, Minervini, Weigl, Beyer u. a.). Nach Wirgin steigt die Desinfektionskraft der Alkohole mit der

Molekulargröße, dementsprechend wirkt Propyl- mehr als Aethylalkohol und dieser mehr als die Methylverbindung. Tertiäre Alkohole wirken dagegen bedeutend schwächer als primäre und fallen damit aus der Reihe. Verglichen wurden äquimolekulare Lösungen, aber auch Lösungen mit gleichen Volum- und Gewichtsprozenten. Immer zeigten sich die gleichen Beziehungen.

Stadler konnte dies Resultat bestätigen. F. Frey prüfte die Wirkung des Alkohols auf Eiweiß und brachte sie in Parallele zu dem Desinfektionsvorgang. Nur 60—70-proz. Lösungen koagulieren Eiweiß so, daß es seine Löslichkeit und Quellungsfähigkeit in Wasser verliert. Stärkere und schwächere Konzentrationen sind nicht wirksam. Schumburg fand dagegen absoluten Alkohol stark bakterizid, stärker als 1-proz. Sublimatlösung. Er glaubt, daß der absolute Alkohol nur dann nicht wirke, wenn er durch Eiweißkoagulabildung eine Schutzschicht um die Bakterien herum erzeuge. Für die Händedesinfektion wäre er also sehr geeignet, weniger für die Abtötung von Bakterien in eiweißhaltigen Medien. Da ist ihm 60—70-proz. Alkohol überlegen.

Auch der nächsthöheren Oxydationsstufe der aliphatischen Verbindungen, den Aldehyden, kommt desinfizierende Wirkung zu. Am bekanntesten ist die des Formaldehydes. Die anderen Aldehyde sind für die Desinfektionspraxis ohne besondere Bedeutung geblieben. Ihre entwickelungshemmende Kraft nimmt nach Stadler wenigstens bei den niederen Homologen mit steigendem Molekulargewicht ab, verhält sich also umgekehrt wie bei den Alkoholen (auch umgekehrt zu der Lipoidlöslichkeit).

Der Formaldehyd hat, abgesehen von seiner Lipoidlöslichkeit, die allerdings geringer ist, als die seiner höheren Homologen, starke Affinität zu den Eiweißkörpern. Er bildet mit ihnen feste Verbindungen, die sich durch besondere physikalische Eigenschaften auszeichnen. Doch ist es fraglich, ob seine desinfizierende Kraft damit zusammenhängt. Jedenfalls ist er mehr Antiseptum als Desinficiens.

Außer den Alkoholen und den Aldehyden wirken noch andere Mittel aus der Gruppe der Narkotika der Fettreihe keimtötend. Neuerdings hat namentlich das Chloroform nach dieser Richtung hin Verwendung gefunden. Eine Parallelität zwischen Lipoidlöslichkeit und parasitozider Wirkung läßt sich aber nicht aufstellen.

Die aliphatischen Säuren sind schon früher besprochen worden.

Die wichtigsten organischen Desinfektionsmittel finden sich in der aromatischen Reihe, speziell in der Phenolgruppe, vor. Die chemisch-physikalische Verwandtschaft der Karbolsäure zu den Lipoiden und zu den Eiweißkörpern wurde schon eingehend erörtert. Charakteristisch ist für die Phenole wie für die Alkohole der aliphatischen Reihe das Hydroxylradikal. Ist das Wasserstoffatom dieser Gruppe durch ein organisches Radikal ersetzt, so ist die desinfizierende Wirkung bedeutend vermindert. Doch kommt auch schon dem nicht hydroxylierten Benzol Desinfektionswirkung zu. Die zweifach und dreifach hydroxylierten Phenole haben etwas höhere Desinfektionskraft als das Phenol, sind aber giftiger (nicht allgemein) und haben niemals starke Verwendung finden können. Im allgemeinen wird die desinfizierende Kraft des Phenols durch Einführung von Methylgruppen oder von Halogen an Stelle von Kernwasserstoffen gesteigert. Unter den Kreosolen von der allgemeinen Formel $C_6H_4OHCH_3$ ist

wahrscheinlich die Metaverbindung die am stärksten, die Orthoverbindung die am schwächsten desinfizierende. Ein Gemisch der drei Kresole wirkt aber mehr als eine Kresollösung von entsprechender Konzentration. BECHHOLD und EHRLICH zeigten, daß durch Einführung von Halogen in den Kern des Phenols die Desinfektionskraft gesteigert wird, und zwar entsprechend der Halogenatomzahl. Alkylgruppen hatten ähnliche Wirkung, ebenso erwies sich die Verbindung zweier Phenole, bzw. Halogenphenole als stärker desinfizierend, sei es, daß die beiden Kerne direkt oder sei es, daß sie durch Vermittelung von Gruppen vereinigt waren. BECHHOLD hat diese Untersuchungen später fortgesetzt und ist in der Gruppe der Phenole, Kresole und Naphthole zu Desinfektionsmitteln von bemerkenswerter Kraft und teilweise spezifischer Wirkung gelangt. Auch hier handelte es sich vorwiegend um Halogenderivate.

K. LAUBENHEIMER hat in seiner bemerkenswerten Monographie über Phenol und seine Derivate das Chlor-m-Kresol als das wirksamste und dabei ungiftigste Glied der Phenolreihe bezeichnet. Dieses Präparat von der Formel

OH

CH_3

Cl

kommt in ricinolsaurem Kali gelöst unter dem Namen Phobrol in den Handel. Die Phenolderivate sind vielfach nur durch Vermittelung anderer Substanzen, die dann auch wieder desinfizierende Eigenschaften besitzen können, in Lösung zu halten. Hierüber finden sich schon in der Abhandlung GOTSCHLICHS die notwendigen Angaben. Es ist klar, daß die Löslichkeitsverhältnisse für die praktische Desinfektion besonders hohe Bedeutung haben. Schwer lösliche Substanzen sind zur allgemeinen äußeren Desinfektion meist wenig geeignet, können aber bestimmten Indikationen oft besser genügen als leichtlösliche (Beispiel: Darmdesinfektion durch Thymol). Zu den Phenolen gehören eigentlich auch die Teerpräparate.

Die aromatischen Säuren sind weniger wirksam als die entsprechenden Alkohole (Phenole). Der Eintritt einer COOH-Gruppe in ein Phenol setzt den Desinfektionswert im allgemeinen herab (BECHHOLD & EHRLICH). Daß die Substanz dabei spezifische Eigenschaften erhalten kann (Salicylsäure), spricht nicht dagegen.

Die desinfizierende Bedeutung der Terpene, die chemisch den Phenolen nahestehen, ist wenig geklärt. Vielleicht kann ihre Wirkung auf Paramäcien, die von H. SCHWABL untersucht worden ist, in Analogie zu ihren bakterientötenden Eigenschaften gesetzt werden. SCHWABL zeigte, daß der Grad ihrer Giftigkeit für Paramäcien mit der Erniedrigung der Oberflächenspannung, die sie in wässerigen Lösungen hervorrufen, parallel geht. Das Froschherz beeinflußten die O-haltigen Terpene am meisten.

Die ätherischen Oele stellen chemisch keinen einheitlichen Begriff dar. Sie besitzen zwar, wie schon R. KOCH beobachtete, zum Teil stark desinfizierende Eigenschaften, doch sind wir über die Art ihrer Wirkung ganz im unklaren. Aehnliches läßt sich von der Gruppe der Farbstoffe sagen, die allerdings auf dem Gebiete der Chemotherapie einige Bedeutung erlangt haben.

Die Wirkung eines Desinfektionsmittels kann durch Zusätze an und für sich nicht desinfizierender Substanzen oder durch Kombination mit einem anderen Desinficiens beeinflußt werden. Sowohl Verminderungen als Vermehrungen des Effektes sind dabei beobachtet worden.

So verändert das Kochsalz (wie wir schon erwähnt haben), ohne an und für sich wirksam zu sein, die Desinfektionskraft verschiedener Stoffe. Die Wirkung des Phenols verstärkt es, die des Sublimates setzt es herab. Die Gründe sind eingehend erörtert worden. Aehnlich wie das Kochsalz beeinflussen andere Salze andere Glieder der Phenolreihe, sie verdrängen das Desinficiens aus dem Lösungsmittel (Wasser) in die Mikroorganismen hinein.

Andererseits vermindert Kochsalz die Desinfektionskraft des Sublimates durch Herabsetzung seiner Dissoziation, und ähnlich wirken andere Salze auf andere Desinfizientien, wenn sie ein Ion gemeinsam haben.

Meistens ist uns jedoch der Grund, weshalb der Effekt einer Substanz durch den Zusatz einer anderen beeinflußt wird, nicht so genau bekannt. Man spricht bei Erhöhung der Desinfektionskraft häufig von Aktivierung und Sensibilisierung, aber damit hat man wohl eine Bezeichnung aber keine Erklärung für den eigentlichen Vorgang gegeben. Folgende Möglichkeiten sind bei einer weiteren Bearbeitung dieses Gebietes namentlich ins Auge zu fassen: 1) Die zwei Substanzen können einen neuen chemischen Körper darstellen; 2) die Löslichkeit der einen Substanz kann durch die andere verändert werden, 3) die Durchlässigkeit der Zellmembran für die eine Substanz wird durch die andere beeinflußt; 4) die Zelle wird durch die Imprägnation mit der einen Substanz aufnahmefähiger (oder unfähiger) für die andere. Alle diese Möglichkeiten, von denen die ersten zwei leicht, die anderen schwer experimentell zu prüfen sind, können auch für den Fall gelten, daß die eine Substanz an und für sich kein Desinficiens ist. Bürgi hat — namentlich an narkotischen und diuretischen Arzneien — gezeigt, daß eine Erhöhung der Wirkung durch Kombination (also ein über dem Additionsergebnis liegender Effekt) bei Vereinigung von zwei oder mehr Gliedern aus derselben engeren pharmakologischen Gruppe nicht zu erwarten ist. Die Ungleichartigkeit der Kombinationsglieder bildet eine Vorbedingung für die sogenannte Potenzierung. Diese auf zahlreiche Tatsachen gegründete Regel wurde aus dem gleichzeitigen Funktionieren zweier verschiedener (chemischer oder physikalischer) Rezeptoren erklärt. Daß diese Gesetzmäßigkeit Ausnahmen erleiden kann, wurde schon durch die Aufstellung von vier anderen Möglichkeiten (siehe oben) dokumentiert. Bürgi hat außerdem gezeigt, daß auch dann eine Verstärkung des Effektes zustande kommt, wenn zwei Einzelwirkungen kurz aufeinander folgen, so daß die zweite stattfindet, bevor die erste erloschen ist. Die Versuche von Rapp beweisen, daß dieser Satz auch für den Desinfektionsprozeß unter Umständen Gültigkeit hat. Substanzgemenge, deren einzelne Glieder verschieden rasch diffundieren, können also auch Potenzierungswirkung entfalten (selbst wenn die Glieder alle zu der gleichen Gruppe gehören). Daß die Kombination von Desinfektionsmitteln zu Potenzierungswirkungen führen kann, ist schon lange bekannt. Systematische Untersuchungen über die Frage der Desinfektionsgemische sind dagegen nur von Tsuzuki auf

einem relativ kleinen Gebiete durchgeführt worden. Die Arbeit Blessings ist nicht über die Anfänge hinausgekommen. Bekannt ist seit langem die Steigerung der Sublimatwirkung durch Alkoholzusatz (Krönig & Paul). Hier handelt es sich um zwei beiderseits wirksame Desinfizientien. Andererseits schwächt der Alkohol häufig die Phenolwirkung (R. Koch, Spiro & Bruns, Bertarelli) ab, aber offenbar nur, weil er das Phenol an sich reißt. Unter Umständen kann er auch die Wirkung von Phenolen steigern (Epstein), ebenso wie er den Desinfektionswert der Seifen erhöht. Viel besprochen und benutzt ist ferner die Effektvermehrung der Phenole (und auch des Sublimats) durch einen Zusatz von Säuren (siehe u. a. die schon erwähnte Arbeit von Hailer). Daß die Seifen selbst ein Kombinationspräparat mit potenziertem Effekte darstellen, wurde schon angegeben (Reichenbach). Von anderen Arbeiten über Kombinationen hebe ich nur die folgenden hervor: Popoff kombinierte Sublimat mit einer ganzen Reihe von Substanzen (Salze, Säuren und Phenol), Gribinouk Karbolsäure mit Naphthol, Aether und Terpentin, beide fanden im allgemeinen Potenzierungen. Zahlreiche andere Autoren konstatierten Aehnliches (Christmas, Laharpe, Lépine etc.). Doch fehlt diesen und anderen Arbeiten die klare, bestimmte Fragestellung. Rasp konnte dagegen die potenzierende Kraft der Seifen für Phenol überzeugend nachweisen (siehe auch für Gemische von Phenolen mit Säuren und Seifen die grundlegende Arbeit Schneiders).

B. Zehl hat die Wirkungen von Giftgemischen auf Schimmelpilze untersucht, aber durchaus keine Gesetzmäßigkeit finden können. M. Tsuzuki dagegen, der die Kombinationstherapie der Trypanosomen-Infektion systematisch durchgeprüft hat, konstatierte, daß die Kombination von Mitteln aus ein und derselben chemischen Gruppe ungünstigere Resultate mit Bezug auf den Heileffekt gibt, als die Kombination von Mitteln aus verschiedenen chemisch weniger verwandten Gruppen. G. Blessing untersuchte Kombinationen von Phenol und Phormol, sowie von Phenol und Sublimat. Seine allerdings noch recht spärlichen Resultate scheinen ebenso wie die Ergebnisse Tsuzukis für die Richtigkeit der Regel von Bürgi zu sprechen. Das gleiche läßt sich auch von verschiedenen früheren, zum Teil hier angeführten Arbeiten sagen; doch würde eine Aufzählung der einzelnen Publikationen zu weit führen. Eine gründliche Ermittelung der Wirkung von Desinfektionsmittel-Kombinationen scheint jedenfalls notwendig und aussichtsreich.

Literatur.

Abelin, J., Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 39.
Bang, J., Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden, Bergmann, **1911**.
[1] Bechhold, H., Die Kolloide in Biologie und Medizin. Dresden, Th. Steinkopffs Verlag, **1912**.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 64, 113.
[3] — Zeitschr. f. Chem. u. Industr. d. Kolloide, Bd. 5, 22.
[4] — Zeitschr. f. angew. Chemie, Bd. 22, 2033.
Bechhold, H., & Ehrlich, P., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 47, 173.
[1] Bechhold, H., & Ziegler, Bioch. Zeitschr., Bd. 20 und Berl. klin. Wochenschrift, **1910**.
[2] — — Zeitschr. f. physikal. Chem., Bd. 56, 105.
[1] Behring, Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 89, S. 41.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 3.
[3] — Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infekt. u. Desinfekt., Leipzig 1894.

[4] BEHRING, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 9, 395.
BECKMANN, W., Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 577.
BERTARELLI, E., Il Policlinico, Vol. 7.
[1] BIAL, Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 3.
[2] — Zeitschr. f. physik. Chem., Bd. 40, 513.
BITTER, L., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 69, 483.
BLESSING, G., Ergebn. d. ges. Zahnheilk., 2. Jahrg., Heft 3.
BEYER, A., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 70, 307.
[1] BLUMENTHAL, F., Biochem. Zeitschr., Bd. 32, Heft 1.
[2] — Ebenda, Bd. 35, 503.
BLUMENTHAL, F., & JAKOBY, Arch. f. Hyg., Bd. 65.
[1] BLUMENTHAL, F., & OPPENHEIM, K., Biochem. Zeitschr., Bd. 36, 292.
[2] — — Ebenda, Bd. 39, Heft 1 und 2.
[3] — — Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 12.
[1] BÜRGI, E., Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 1 und 2.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 20.
[3] — Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. innere Med., **1911**, S. 305.
[4] — Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 14, Nr. 50 und 51 u. a.
BÜRGI, E., & ABELIN, J., Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1912**, Nr. 21.
CARNELLY, F., & FREW, W., Journ. of the chem. soc. of London, Vol. 58, 636.
[1] CHICK, H., Journ. of hyg., **1908**, Nr. 1.
[2] — Ebenda, Vol. 8, 92, **1908**.
[3] — Ebenda, Vol. 10, **1910**.
CHRISTIAN, Desinfektion, Bd. 4, 217.
DE CHRISTMAS, J., Ann. de l'inst. Pasteur, T. 5, 374.
[1] CLARK, T. F., Journ. phys. Chem., Vol. 3, 263.
[2] — Botanical Gazette, Vol. 28, 289.
COHN, E., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, 732.
CONHEIM, O., Sitzungsber. d. Heidelb. Akad. d. Wissensch., **1913**.
[1] CRONER, FR., Lehrb. d. Desinfekt., Leipzig, W. Klinkhardt, **1913**.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, Heft 2.
[3] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, 175.
[1] DRESER, Arch. intern. d. pharmacol., T. 18, 105.
[2] — Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 32, 456.
[1] EHRLICH, P., Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 5.
[2] — Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 42, **1909** etc.
[1] EIJKMAN, C., Biochem. Zeitschr., Bd. 11, S. 12.
[2] — Folia microbiologica, Vol. 1, Nr. 4, p. 359.
EPSTEIN, FERD., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 1.
v. ESMARCH, E., Hyg. Rundschau, Bd. 11, 49.
FICKER, M., Zeitschr. f. Hyg. usw., Bd. 29, 1.
FOÀ, C., & AGAZZOTTI, R. clin. med. di Torino, **1907**.
LA FRANCA, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 48, 481.
FREY, E., Deutsche med. Wochenschr., **1912**, S. 1633.
FREUNDLICH, Kolloidchem. Beiheft, Bd. 1, 317.
FRIEDLÄNDER, Therap. Monatsh., **1907**; Berl. klin. Wochenschr., **1907**.
GALEOTTI, G., Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 40, 492 und Bd. 42, 330.
GARMUS, A., Zeitschr. f. Biolog., Bd. 58, 185.
GEPPERT, J., Berl. klin. Wochenschr., **1899**, S. 36.
GOTSCHLICH, E., Handb. der pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. 3.
GRIBINOUK, Arch. scienc. biol. Pétersbourg, T. 13, Nr. 4—5.
[1] GROS, O., Münch. med. Wochenschr., 58. Jahrg., **1911**, S. 2659.
[2] — Ebenda, 59. Jahrg., Nr. 8, S. 405.
[3] — Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 70, 376.
GROS, O., & O'CONNOR, M., Ebenda, Bd. 64, 456.
[1] HAILER, E., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, Heft 3, **1910**.
[2] — Ebenda, Bd. 36, 297, **1911**.
HANDOWSKY, H., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 69, 412.
HEIDER, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 9. 221, **1890**.
HENLE, Arch. f. Hyg., Bd. 9, 188, **1889**.
HEWLETT, Lancet, 13. März **1909**.
[1] HERZOG, R. O., & BETZEL, R., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 67, 309—313.
[2] — — Ebenda, Bd. 74, 221.
IKEDA, K., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 95, **1897**.
ISRAEL & KLINGMANN, Virch. Arch., Bd. 147, 293.

KLOCMAN, LUD., Inaug.-Diss. München **1911**.
KOCH, ROB., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 234.
KOLLE, ROTHERMUND, DALE, Med. Klinik, **1912**, Nr. 2.
[1] KRÖNIG, B., & PAUL, TH., Zeitschr. f. physik. Chem., Bd. 21, Heft 3.
[2] — — Zeitschr. f. Hyg. usw., Bd. 25, 1.
[3] — — Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 12.
KÜSTER, Arch. f. Hyg., Bd. 50, 364.
KÜSTER & BOJAKOWSKY, Desinfektion, **1912**, S. 193.
KÜSTER & ROTHAUB, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 73, Heft 2, S. 205.
LAPLACE, Deutsche med. Wochenschr., 40. Jahrg., **1887**.
LAUBENHEIMER, K., Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Habilitationsschrift. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, **1909**.
LEWITH, S., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 26, 341.
LOCKEMANN & LUZIUS, Desinfektion, V, S. 261.
LUCCINI, V., R. accad. dei fisiocrit., 20. März **1910**.
MADSEN, TH., & NYMAN, M., Zur Theorie d. Desinfektion I. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, 388—404.
MEYER, E., Inaug.-Diss. Freiburg i. B. **1911**.
MEYER, H., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 42, 109; Bd. 46, 338; Bd. 47, 431.
MILLER, Verhandl. der Deutschen Odontolog. Gesellsch., Bd. 1, Heft 2, **1899**.
MINERVINI, R., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 117.
MORAWITZ, P., Kolloidchem. Beiheft, Bd. 1, 301, **1910**.
MÜLLER, F., SCHOELLER, W., & SCHRAUTH, W., Biochem. Zeitschr., Bd. 33, Heft 5 und 6.
v. NÄGELI, C., Neue Denkschrift der allg. schw. Gesellsch. f. d. ges. Naturw., 1. Abt., Bd. 32.
[1] OVERTON, E., Studien über die Narkose. Jena, G. Fischer, **1901**.
[2] — Pflügers Arch., Bd. 92, 115.
[1] OTTOLENGHI, D., Desinfektion, I, S. 211.
[2] — Ebenda, II, S. 205.
[3] — Ebenda, III, S. 73.
[4] — Ebenda, IV, S. 65 und 113.
[1] PAUL, TH., & PRALL, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, Heft 2.
[2] — — Entw. z. einh. Wertbest. chem. Desinfekt. Berlin **1901**.
[3] — — Biochem. Zeitschr., Bd. 18, 1.
[1] PAUL, TH., BIRSTEIN, G., & REUSS, A., Biochem. Zeitschr., Bd. 25, 367.
[2] — — — Biochem. Zeitschr., Bd. 29, 202.
[3] — — — Ebenda, Bd. 29, 249.
[1] PAUL, TH., & KRÖNIG, Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 12, S. 304; Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 710.
[2] — — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1, **1897**.
POPOFF, S. P., Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 331.
PORTIG, P., Inaug.-Diss. Leipzig **1909**.
RAPP, Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, 1.
RASP, C., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 58, 45.
REICHEL, H., Biochem. Zeitschr., Bd. 22, S. 149, 177 und 201.
[1] REICHENBACH, H., Zur Theorie der Desinfektion. Bericht. 4. Tag. d. Ver. f. Mikrobiol., Berlin **1910**; Beil. z. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 69, 171.
[3] — Ebenda, Bd. 59, 296.
RÖMER, Münch. med. Wochenschr., 45. Jahrg., **1898**, S. 10.
SABATINI, L., Biochem. Zeitschr., Bd. 11, 294.
SCHELLENS, Inaug.-Diss. Straßburg **1905**.
SCHEURLEN, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 37, 74, **1896**.
[1] SCHEURLEN & SPIRO, Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 4.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 29.
[1] SCHNEIDER, H., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, 116.
[2] — Arch. f. Hyg., Bd. 67, 1—34.
[1] SCHRAUTH, W., SCHOELLER, W., Zeitschr. f. Hyg. usw., Bd. 66, 197.
[2] — — Ebenda, Bd. 70, 24.
SCHÜDER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 307.
SCHUMBURG, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, S. 403.
SCHÜRMAYER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, 31.
SCHWABL, H., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 70, S. 71.

[1] SPIRO, K., & BRUNS, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 41, 355.
[2] — — Physik. Chem. der Zelle. Handb. d. Biochem., 2. Aufl., Bd. 1, S. 1.
STADLER, Arch. f. Hyg., Bd. 73, 155, **1911**.
[1] STRAUB, W., Pflügers Arch., Bd. 119, Nr. 19, S. 127.
[2] — Verhandl. d. deutsch. naturf. Gesellsch., **1912**.
STEVENS, Botanical Gazette, Vol. 26, 377.
TSUZUKI, M., Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 68, **1911**.
VERWORN, M., Narkose. Jena, G. Fischer.
WEIGL, J., Arch. f. Hyg., Bd. 44, 293.
WEYLAND, J., Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, 798, **1898**.
WINSLOW & LOCHRIDGE, Journ. of infect. dis., Vol. 3, 547.
WIRGIN, D., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 307.
WOLFFHÜGEL & v. KNORRE, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 352, **1881**.
[1] ZANGGER, H., Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Gesellsch. Zürich, Jahrg. 51, **1906**.
[2] — Ebenda, Jahrg. 52, **1907**.
[3] — Ergebn. d. Physiol., **1908**, S. 99ff.
ZEHL, B., Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 8, 140.

X.

Milzbrand.

Von

Prof. Dr. **G. Sobernheim**

in Berlin.

Mit 1 Tafel, sowie 6 farbigen Figuren und 13 Photogrammen im Text.

I. Historisches.

Der Milzbrand zählt zu den seit ältesten Zeiten bekannten Infektionskrankheiten. Schon in der Bibel (2. Buch Mos., 9, 3—10) wird von einer Seuche berichtet, die man als Milzbrand zu deuten pflegt. Es starben, wie es dort heißt, den Egyptern Pferde, Esel, Kamele, Ochsen und Schafe, und auch Menschen wurden von den „bösen schwarzen Blattern" heimgesucht.

Bei griechischen und römischen Schriftstellern finden wir ähnliche Andeutungen, und die Angabe HOMERS (Ilias, 1. Buch), daß im griechischen Heere bei der Belagerung von Troja zuerst Maultiere, dann Hunde und schließlich Menschen von der Seuche befallen wurden, wird gewöhnlich auf den Milzbrand bezogen. SENEKA (Oedip.) und OVID (Metam., VII) beschreiben gleichfalls milzbrandartige Erkrankungen. Nach PLINIUS (Hist. nat., Lib. 26) war der Milzbrand in dem narbonensischen Gallien einheimisch und wurde von dort im Jahre 164 n. Chr. zuerst nach Italien eingeschleppt. Zwei Konsuln, Rufus und Bassus, sollen an Milzbrand gestorben sein.

Von den arabischen Aerzten wurde dann in späterer Zeit der Milzbrand des Menschen zum Gegenstand genauerer Untersuchungen gemacht und als „persisches Feuer" beschrieben.

Allmählich gewann der Milzbrand in den folgenden Jahrhunderten immer mehr an Umfang und Bedeutung, trat sehr häufig in Form von Epidemien auf und verbreitete sich wiederholt in Seuchenzügen über die meisten Länder und Erdteile. In den Jahren 896 und 992 wurde fast ganz Europa heimgesucht, Rinder, Schafe und auch Schweine fielen massenhaft der Seuche zum Opfer. Während der Epidemiejahre 1375/76 hatte namentlich Süddeutschland sehr schwere Verluste zu beklagen, die ganz besonders das Wild betroffen haben sollen. Aus dem 16. und 17. Jahrhundert sind weitere verheerende Seuchenzüge bekannt geworden, und nach ATHANASIUS KIRCHER (Scrutin, pest., Rom 1658) wurde im Jahre 1617 eine Krankheit, die zumeist die Ochsen befallen hatte, in ausgedehntestem Maße auf den Menschen übertragen, so daß schließlich 60000 Personen daran zugrunde gingen.

Genauere Beobachtungen und Mitteilungen über die Verbreitung des Milzbrandes stammen erst aus dem 18. Jahrhundert (WILL, CHABERT u. a.), doch kann es kaum einem Zweifel unterliegen, daß vieles von dem, was als Milzbrand damals und selbst noch bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts bezeichnet und beschrieben wurde, in Wirklichkeit nichts mit echtem Milzbrand zu tun hatte, daß vielmehr der Name „Milzbrand" eine Sammelbezeichnung für eine Reihe der verschiedensten Tierseuchen darstellte. So finden wir Namen wie Milzseuche, Milzfieber, brandiges Blut, gelber Schelm, schwarze Blatter, Sommerseuche,

Beulenfieber, Sumpffieber, Beulenpest usw., und in Frankreich sprach man als gleichbedeutend von charbon apoplectique, fièvre charbonneuse, charbon symptomatique, charbon bénin, emphysème charbonneux, sang de rate, fièvre splénique etc. (Heusinger, W. Koch, Pütz).

Der entscheidende Fortschritt datiert von der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts.

Erst mit dem Augenblick, als man die Ursache des Milzbrandes in einem wohlcharakterisierten Lebewesen aus der Klasse der Bakterien erkannte, war die gesamte Milzbrandforschung auf eine gesicherte Grundlage gestellt, die es ermöglichte, über Art der Verbreitung, Ansteckungsweise, Mittel zur Bekämpfung usw. zu klaren Anschauungen zu gelangen.

II. Allgemeines über Vorkommen des Milzbrandes.

A. Geographische Verbreitung.

Der Milzbrand kommt fast in allen Ländern und Erdteilen vor. In Europa sind es namentlich die östlichen Länder, die am meisten befallen werden, ganz besonders Rußland. Bekannt sind die Verheerungen, die daselbst in den Jahren 1864—1866 durch die „Sibirische Pest“ angerichtet wurden und auch Tausende von Menschen zum Opfer forderten. Eine von der preußischen Regierung zur Ermittelung des Charakters der fraglichen Seuche dorthin gesandte Kommission stellte fest, daß es sich um nichts anderes als um Milzbrand handelte. Im Jahre 1864 sollen allein 72000 Pferde gefallen sein, und in den Jahren 1864—1870 gingen im Gouvernement Nowgorod über 65000 Pferde, Kühe und Schafe, sowie 528 Menschen an Milzbrand zugrunde.

Von anderen Gebieten, die besonders unter Milzbrand zu leiden haben, sind dann die unteren Donauländer zu nennen, sowie Ungarn, Galizien, Böhmen, Frankreich und Deutschland. Bei uns sind die oberbayerischen Alpen, Thüringen und die Provinz Sachsen in erster Linie als Milzbrandgegenden hervorzuheben. In der Schweiz tritt der Milzbrand in einigen sumpfigen Tälern, aber auch auf den Alpenweiden auf, ferner in Spanien, Portugal, Italien, ebenso, wenn auch seltener, in Großbritannien, Dänemark, Schweden, Norwegen, Belgien, Holland.

Von außereuropäischen Ländern befällt der Milzbrand Nord-, Mittel- und Südamerika, wo er besonders in den La Plata-Staaten, Chile und Südbrasilien sehr verbreitet ist. Die „Garotilha“ in Brasilien, eine immer tödlich verlaufende Krankheit der Rinder, ist Milzbrand (Marchoux & Salimbeni); das gleiche bestätigt Carini für Garotilha der Schweine. In Afrika kommt der Milzbrand in erster Linie im Nildelta, ferner in Südafrika, auch in unseren afrikanischen Kolonien, vor, in Asien besonders in Persien, Ostindien, China usw. Daß der Milzbrand auch in Australien heimisch ist, wurde durch Loir, Germond & Hinds festgestellt, die zeigten, daß eine bis dahin ihrer Natur nach unbekannte und jährlich ca. 300000 Hammel hinraffende Seuche Milzbrand war.

Die Ausbreitung des Milzbrandes ist auch heute noch eine recht beträchtliche. Einige statistische Aufzeichnungen mögen hier Platz finden.

Nach den im Kais. Gesundheitsamte bearbeiteten Jahresberichten über die Verbreitung von Tierseuchen im Deutschen Reiche erkrankten an Milzbrand:

Im Jahre	Rinder	Pferde	Schafe	Schweine	Ziegen	Diverse	Zusammen
1900	3 461	142	390	51	6	—	4 050
1901	4 263	134	1361	65	20	—	5 843
1902	4 003	134	620	87	8	—	4 852
1903	3 990	150	339	136	11	—	4 626
1904	4 571	177	1111	88	12	—	5 959
1905	5 308	172	509	131	13	—	6 133
1906	5 390	183	502	137	14	—	6 226
1907	5 343	127	492	205	14	—	6 181
1908	4 865	125	369	216	13	6	5 594
1909	5 110	155	409	258	14	—	5 946
Zusammen	46 304	1499	6102	1374	125	6	55 410

Die Sterblichkeit schwankte zwischen 96 und 98,5 Proz.

Im Jahre 1910 betrug die Zahl der Milzbrandfälle:

in Rußland	44 208
in Italien	2 067
in Großbritannien	1 759
in der Schweiz	233
in den Niederlanden	748
in Schweden	355
in Norwegen	368

In Frankreich kam Milzbrand in 455 Ställen, in Dänemark in 211 Beständen vor.

In den Jahren 1903—1908 wurden an Milzbranderkrankungen amtlich gemeldet in:

Rumänien	1477	Rinder,	179	Pferde
Bosnien und Herzegowina	1615	„	214	„
Serbien	305	„	32	„

In Ungarn erkrankten im Jahre 1903 an Milzbrand 3297 Rinder, 502 Schafe, 283 Pferde, 46 Schweine.

B. Oertliche und zeitliche Verhältnisse.

In den einzelnen Ländern sind es wiederum ganz besondere Distrikte und Plätze, auf die sich der Milzbrand mit Vorliebe konzentriert. Hier, an diesen sog. Milzbrandherden, tritt also die Seuche stationär (enzootisch) auf und fordert alljährlich und regelmäßig eine größere oder geringere Zahl von Opfern, im Gegensatz zu anderen Plätzen, an denen der Milzbrand sich gelegentlich in sporadischer Form bemerkbar macht.

Für das stationäre, aber nicht selten auch für das sporadische Auftreten sind, wie man schon seit langen Zeiten beobachten konnte, gewisse äußere Verhältnisse des Bodens und des Klimas, im besonderen die Niederschläge, von Bedeutung. Kalk-, Mergel-, Ton- und Lehmboden, sowie lockerer schwarzer Humusboden werden besonders von Milzbrand bevorzugt. Auch in sumpfigen Gegenden, die reich an Mooren (Torfmooren), Wiesen, Morästen usw., ist der Milzbrand sehr verbreitet; endlich findet er auch auf Steppenböden günstige Bedingungen.

Den wesentlichsten Einfluß aber üben zweifellos Feuchtigkeit und Temperaturverhältnisse aus, Faktoren, welche der Ansiedlung, Entwickelung und Verbreitung der Krankheitserreger Vorschub leisten. Besonders ist es der Wechsel in der Feuchtigkeit des Bodens, dem in dieser Beziehung eine bedeutsame Rolle zufällt und dem auch z. B.

nach den Untersuchungen Bollingers (1885) in den Milzbranddistrikten Oberbayerns für den Verlauf der Seuche die Hauptschuld beizumessen ist. Eine zu starke Durchtränkung des Bodens auf der einen Seite, ein zu hoher Grad der Trockenheit andererseits stellen keine günstigen Infektionsbedingungen dar. Am häufigsten sieht man Milzbranderkrankungen auftreten, sobald Sümpfe etwas einzutrocknen beginnen oder umgekehrt, in noch höherem Grade, sobald heiße, dürre Gegenden nach starken Niederschlägen gewisse Mengen von Feuchtigkeit in sich aufnehmen. Namentlich pflegen Niederungen, welche zu bestimmten Zeiten der Ueberschwemmung ausgesetzt sind, die Hauptmilzbranddistrikte darzustellen, und es ist geradezu Regel, daß in Milzbrandländern Herden, die unter derartigen Verhältnissen an bestimmte Weide- und Tränkplätze geführt werden, von Milzbrand befallen werden. Indessen kommt der Milzbrand auch an höher gelegenen Plätzen zum Ausbruch, sobald nur die sonstigen Infektionsbedingungen vorhanden sind, und man kann, wie z. B. in den bayerischen Alpen, die Seuche bis zu einer Höhe von 1300 m verfolgen.

Es leuchtet ohne weiteres ein, daß nach alledem Milzbranderkrankungen im Frühjahr und im Sommer am häufigsten sein müssen, wie dies auch tatsächlich die Erfahrung gelehrt hat. Im besonderen ist bei uns die Zeit von Mitte Juni bis Ende September als die Hauptmilzbrandperiode zu bezeichnen.

Daneben kommen aber auch zu anderen Zeiten Ausbrüche der Krankheit vor, und Stallinfektionen im Winter zählen keineswegs zu den Seltenheiten. Hierbei spielen jedoch Verhältnisse besonderer Art, auf die wir bei späterer Gelegenheit noch eingehender zurückkommen werden, eine ausschlaggebende Rolle.

Für Deutschland verteilen sich die in den Jahren 1887—1908 amtlich gemeldeten Milzbrandfälle nach Jahreszeiten folgendermaßen:

1. Quartal = 22 693
2. „ = 24 861
3. „ = 26 203
4. „ = 23 437

C. Vorkommen des Milzbrandes bei den einzelnen Tierarten.

Der Milzbrand befällt zwar in erster Linie Tiere, vornehmlich das Herdenvieh, kann aber doch gelegentlich auf den Menschen übertragen werden. Personen, die mit milzbrandkranken bzw. mit an Milzbrand zugrunde gegangenen Tieren zu tun haben oder mit der Verarbeitung tierischen Materials beschäftigt sind, sind einer Infektionsgefahr ausgesetzt.

Von den Tieren erkranken Rinder und Schafe am häufigsten. Während Unterschiede zwischen den einzelnen Rinderrassen in dieser Hinsicht nicht sicher erwiesen sind, hat man bei Schafen die Beobachtung gemacht, daß die algerischen und marokkanischen Hammel eine sehr weitgehende Immunität an den Tag legen.

Der Milzbrand kann ferner Pferde befallen, Schweine, Ziegen, Rot- und Damwild, Hasen, Büffel, Kamele, Hunde, Katzen und, allerdings recht selten, das Geflügel (Hühner, Enten und Gänse). Milzbrandinfektion bei einer Straußhenne beschreibt Robertson.

Daß auch Raubtiere der Milzbrandinfektion zugänglich sind, dafür liefert die Mitteilung von JENSEN den sicheren Beweis, der eine Milzbrandepidemie im Zoologischen Garten von Kopenhagen beschreibt. Hier erkrankte eine größere Anzahl von Raubtieren nach der Fütterung mit dem Fleisch eines an Milzbrand gestorbenen Pferdes, und es gingen 2 Leoparden, 2 Pumas, 3 Waschbären, 4 Nasenbären, 3 Iltisse, 1 Steinmarder an der Infektion zugrunde. Eine ganz analoge Beobachtung ist später durch LANGE aus dem Zoologischen Garten zu Posen mitgeteilt worden, woselbst nach Fütterung mit milzbrandigem Fleisch 2 Silberlöwen, 1 Jaguar, 1 Schakal, 3 Waschbären und 2 Rüsselbären starben, 1 Königstiger schwer erkrankte. Die Empfänglichkeit des Elephanten ergibt sich aus einer Beobachtung von SONNENBRODT, der bei einem 10 Jahre alten, unter Unruhe und großen Schmerzen plötzlich eingegangenen Elephanten eines Zirkus Milzbrand als Todesursache feststellte.

Ueber die der experimentellen Milzbrandinfektion zugänglichen, aber unter natürlichen Bedingungen von Milzbrand meist nicht befallenen Tierarten, wie Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse, Ratten usw. wird an späterer Stelle ausführlich berichtet werden. Erwähnt sei, daß MOSEBACH den spontanen Ausbruch einer Milzbrandseuche unter Meerschweinchen im hygienischen Institut zu Bonn beobachtete. Infizierte Torfstreu hatte offenbar den Anlaß hierzu gegeben.

III. Aetiologie.

Im Jahre 1855 berichtete zuerst POLLENDER über Beobachtungen, die er im Herbst des Jahres 1849 bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe milzbrandgefallener Tiere gemacht hatte. Er fand in dem Blute, sowie in der Milz und in dem den Milzbrandbeulen entstammenden Gewebssafte von Rindern 18—24 Stunden nach dem Tode neben anderen eigentümlichen Veränderungen, wie namentlich Auflösung der roten Blutkörperchen, stabförmige, äußerst kleine und feine Elemente.

Die Zahl dieser Gebilde erschien als eine sehr große, und ihrer Form nach wurden sie von POLLENDER als „nicht geschlängelte, nicht wellenförmige, nicht eingeschnürte, sondern ganz gerade, platte, in ihrem Verlauf nicht verästelte, bewegungslose Körper“ beschrieben.

BRAUELL, der unabhängig von POLLENDER ähnliches beobachtet hatte, konnte später, in den Jahren 1857/58, diese Angaben bestätigen und nach mancher Richtung hin ergänzen. Er sah im Blut von Menschen, Schafen und Pferden, die an Milzbrand zugrunde gegangen waren, die gleichen Elemente, wie sie POLLENDER bei Rindern gefunden hatte, und konstatierte deren Verbreitung durch das ganze Gefäßsystem des Organismus. Durch zahlreiche Impfversuche aber glückte es ihm fernerhin, eine erfolgreiche Uebertragung der Krankheit auf die verschiedensten Tiere herbeizuführen. Da stets, sowohl bei den spontan erkrankten wie bei den künstlich infizierten Individuen, die charakteristischen Stäbchen mikroskopisch nachweisbar waren, während sie unter sonstigen Verhältnissen im Blute niemals zur Beobachtung gelangten, sprach sich BRAUELL schon mit Entschiedenheit für die ganz spezifische Bedeutung der beschriebenen Stäbchen aus, ohne freilich über deren Charakter etwas Genaueres zu ermitteln. Er wurde in seiner Ansicht durch den Umstand bestärkt, daß das Blut des Fötus eines an Milzbrand gestorbenen Tieres frei von Stäbchen befunden wurde und dementsprechend bei Verimpfung auf andere Tiere keine Infektion hervorzurufen vermochte, während das stäbchenhaltige Blut des Muttertieres hochgradig infektiöse Eigenschaften besaß.

Neben den beiden soeben genannten Forschern ist es DAVAINE, der zuerst die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen eigentümlich geformter Elemente im Blute von Milzbrandtieren lenkte. Schon 1850 hatte er in Gemeinschaft mit RAYER im Blute von Schafen diese Gebilde wahrgenommen, von denen zunächst nur ausgesagt werden konnte: „Il y avait en outre dans le sang des petits corps

filiformes ayant environ le double en longueur du globule sanguin; ces petits corps n'offraient point de mouvements spontanés".

Erst 13 Jahre später, im Jahre 1863, vermutlich angeregt durch die inzwischen veröffentlichten Mitteilungen der deutschen Forscher, setzte Davaine seine Untersuchungen fort und gelangte durch eine Reihe bemerkenswerter Beobachtungen zu der Anschauung, daß die fraglichen Gebilde zu dem Milzbrand in ursächliche Beziehung zu setzen seien.

Auch ihm glückte die erfolgreiche Uebertragung des stäbchenhaltigen Blutes auf Kaninchen und weiße Ratten, vor allen Dingen aber der einwandfreie Beweis, daß nur stäbchenhaltiges Blut imstande ist, die Krankheit hervorzurufen, stäbchenfreies dagegen nicht. Davaine machte zuerst die Beobachtung, daß bei milzbrandinfizierten Tieren (Kaninchen) die stäbchenförmigen Elemente frühestens 5 Stunden vor dem Tode im Blute aufzutreten pflegen und daß erst von diesem Zeitpunkt an das Blut der infizierten Tiere die Fähigkeit besitzt, bei anderen Individuen Milzbrand zu erzeugen. Vorher, solange also das Blut noch frei von Stäbchen ist, äußert es dagegen keine infektiösen Eigenschaften. In dem gleichen Sinne sprach der weitere Versuch, daß nämlich stäbchenhaltiges Milzbrandblut selbst in millionenfacher Verdünnung noch seine infektiösen Eigenschaften bewahrte, diese letzteren also kaum auf die Anwesenheit von unbelebten Fermenten oder sonstigen Gärungsstoffen, wie man sich früher dachte, zurückgeführt werden konnten.

Tiegel & Klebs zeigten alsdann, daß Milzbrandblut, das unter Druck durch Tonzellen filtriert und damit seines Gehaltes an jenen stäbchenförmigen Gebilden beraubt wird, nicht mehr virulent ist, während der von dem Filter festgehaltene Rückstand Tiere tötet. Diese Versuche sind später in ähnlicher Weise durch Pasteur & Joubert wiederholt und bestätigt worden.

Erst Robert Kochs Eingreifen in die Milzbrandforschung war von ausschlaggebender Bedeutung und brachte den entscheidenden Fortschritt. War auch mit den eben berichteten Beobachtungen der ursächliche Zusammenhang zwischen den im Blute von Milzbrandtieren vorkommenden Stäbchen und der Krankheit in hohem Maße wahrscheinlich gemacht, so lieferten doch erst Kochs Versuche den einwandfreien und unwiderleglichen Beweis.

Koch (1876) konnte zeigen, daß diese Gebilde tatsächlich Mikroorganismen sind, die, wie bereits F. Cohn vermutet hatte, in die Klasse der „Bacillen" gehören, sich durch Teilung fortpflanzen und außerhalb des Körpers entwickelungsfähig sind. Es glückte ihm aber nicht nur die künstliche Züchtung dieser Mikroorganismen, sondern auch die bedeutsame Feststellung, daß mit derartigen Kulturen nun bei Tieren Milzbrand hervorgerufen werden kann, ganz wie nach der Verimpfung von Blut erkrankter oder verstorbener Tiere. Er fand auch, daß längere Aufbewahrung des Milzbrandmaterials (Blutes) unter den verschiedensten Bedingungen (trocken, feucht, verdünnt und unverdünnt, faulend usw.) unter Umständen Jahre lang möglich ist und die Infektiosität in keiner Weise schädigt, solange entwickelungsfähige, d. h. lebende Keime vorhanden bleiben. Erst mit dem Zugrundegehen dieser letzteren verliert das Milzbrandblut oder sonstiges Milzbrandmaterial seine Virulenz.

Das größte Verdienst Kochs um die Klärung der Milzbrandätiologie aber liegt vor allen Dingen in der Entdeckung der Sporenbildung des Milzbrandbacillus. Die beiden Sätze der ersten Kochschen Arbeit:

> „Im Blut des toten Tieres oder in anderen geeigneten Nährflüssigkeiten wachsen die Bacillen innerhalb gewisser Temperaturgrenzen und bei Luftzutritt zu außerordentlich langen, unverzweigten, leptothrixähnlichen Fäden aus, unter Bildung zahlreicher Sporen" und
>
> „Die Sporen des Bacillus anthracis entwickeln sich unter gewissen Bedingungen (bestimmter Temperatur, Nährflüssigkeit und Luftzutritt) wieder unmittelbar zu den ursprünglich im Blute vorkommenden Bacillen"

enthalten in kurzen Worten das wichtige Ergebnis jener grundlegenden Untersuchungen.

Der Kreis der Formveränderungen des Milzbranderregers war damit geschlossen und dessen vollständige Entwickelungsgeschichte gegeben, nun aber auch die Aetiologie in befriedigender Weise aufgedeckt und in ihren Beziehungen zu örtlichen Verhältnissen (Boden usw.) dem allgemeinen Verständnis näher geführt. Die Kenntnis der vegetativen Formen des Milzbrandbacillus konnte allein für sich nicht alle die eigentümlichen Beobachtungen und epidemiologischen Erfahrungen bezüglich Uebertragung und Verbreitung des Milzbrandes aufklären,

vielmehr bezeichnete erst die genaue Erforschung der Bedingungen der Sporenbildung und die Erkennung der Sporen als echter Dauerformen, wie wir sehen werden, den hohen wissenschaftlichen und praktischen Fortschritt.

Alle späteren Arbeiten können wir lediglich als Ergänzung und weiteren Ausbau dieser KOCHschen Untersuchungen betrachten*).

A. Morphologie.

Der Milzbrandbacillus (Bac. anthracis) ist ein Stäbchen, dessen Länge auf 4,5—10 μ, dessen Dicke auf 1—1,25 μ angegeben wird. Er ist unbeweglich.

Untersucht man Blut oder Gewebssaft, am besten Milzsaft eines an Milzbrand eingegangenen Tieres, z. B. einer Maus oder eines Meerschweinchens, zunächst ungefärbt, im hängenden Tropfen, so erblickt man zwischen den roten Blutkörperchen reiche Mengen der charakteristischen Stäbchen. Sie erscheinen als glashelle zylindrische Elemente von homogener Beschaffenheit mit abgerundeten Enden und entbehren jeder Spur von Eigenbewegung. Auch Molekularbewegung ist meist nur in sehr geringem Grade wahrzunehmen. Die Stäbchen liegen gewöhnlich isoliert, höchstens zu zweien oder dreien in kleineren Verbänden aneinander gereiht. Längere Fäden sind bei der Untersuchung frischen Milzbrandblutes in der Regel nicht zu konstatieren. Weitere Besonderheiten der Form pflegen erst bei der Anwendung der gebräuchlichen oder ganz spezieller Färbemethoden zutage zu treten, doch kann man unter Umständen auch schon im ungefärbten Präparat einige Einzelheiten andeutungsweise wahrnehmen. Man beobachtet, wie R. KLETT hervorhebt, bei geeigneter Abblendung, daß das einzelne Milzbrandstäbchen nicht ein zusammenhängendes, gleichmäßiges Gebilde darstellt, vielmehr scheinbar aus mehreren Einzelgliedern zusammengesetzt ist und auch in seiner Substanz eine Reihe verschiedener Schichten aufweist. Im angetrockneten, aber ungefärbten Ausstrichpräparat tritt dies noch deutlicher hervor.

Alle übrigen Verhältnisse lassen sich jedoch erst im gefärbten Zustande mit der gewünschten Klarheit erkennen. Der Milzbrandbacillus ist der Färbung mit den gebräuchlichen wässerigen Anilinfarbstofflösungen (Fuchsin, Gentianaviolett, Methylenblau) leicht zugänglich und färbt sich außerdem gut nach der GRAMschen Methode. Zweckmäßig ist es, gerade in dem letzteren Falle, die Fixierung der Präparate mit Alkohol vorzunehmen, den man auf das Deckglas aufbringt und nun rasch abbrennt. Im einfach gefärbten Präparat, bei der Untersuchung in Wasser oder aber nach Einbettung in Kanadabalsam, zeigen die Milzbrandbacillen vielfach schon gewisse Abweichungen von den im frischen Zustande beobachteten Formeigentümlichkeiten. Neben der schärferen Abkantung der Enden sind es namentlich zwei Erscheinungen, auf die man schon seit langer Zeit aufmerksam geworden ist. Die einzelnen Stäbchen treten nämlich zunächst nicht mehr als gleichmäßige zylindrische Gebilde hervor, vielmehr pflegen sie eine etwas stärkere Verdickung der Enden zu zeigen, eine leicht kolbenförmige Anschwellung, und gleichzeitig eine

*) Dies gilt auch von den Arbeiten PASTEURS auf dem Gebiete der Milzbrandätiologie. Es dürfte nicht ohne Interesse sein, daran zu erinnern, daß R. KOCH seine grundlegenden Entdeckungen am 27. Mai 1876 abgeschlossen der Oeffentlichkeit bekannt geben konnte, während PASTEUR nahezu ein Jahr später, am 30. April 1877, der französischen Akademie die ersten Mitteilungen über Milzbrand machte.

tellerförmige Einziehung der kurzen Endflächen, etwa vergleichbar den Gelenkpfannen eines Knochens (C. Fraenkel, 1890). Der letztere Umstand bewirkt es dann, daß dort, wo zwei Stäbchen aneinanderstoßen, eine bikonvexe Lücke wahrzunehmen ist. Sind eine Reihe von Stäbchen, welche das eben beschriebene Verhalten darbieten, miteinander verbunden, so kommt es zur Entstehung eines Gebildes, das man mit dem Aussehen eines Bambusrohres verglichen hat. Wenn diese Bambusform der Milzbrandbacillen auch keineswegs in allen Fällen und regelmäßig zu konstatieren ist, so findet man sie doch häufig genug, um sie als eine charakteristische Eigenschaft des gefärbten Milzbrandbacillus aufzufassen. Der von verschiedenen Seiten (Johne, R. Kiett u. a.) geltend gemachte Einwand, daß es sich hierbei gar nicht um die wahre Form der Bacillen handele, sondern um Veränderungen, die teils künstlich durch die Art der Präparation hervorgerufen, teils als gewöhnliche Zellteilungserscheinungen aufzufassen seien, dürfte an dem diagnostischen Wert dieser Formen kaum etwas ändern. Man findet eben die beschriebenen Bambusformen lediglich bei der Färbung von Milzbrandbacillen und kann daher zunächst wohl von der Frage, wie ihre Entstehung zu erklären sei, völlig absehen. Johne ist der Ansicht, daß die kolbenförmige Endanschwellung nur vorgetäuscht werde und in Wahrheit auf einer Einschnürung des Mittelstückes beruhe, hervorgerufen durch die beginnende Teilung der Stäbchen, während R. Klett die Verdickung der Enden auf eine Kontraktion der Plasmahülle zurückführen will. Wenn beide aber ferner die Existenz einer leicht tellerförmigen Vertiefung an den Enden der Stäbchen überhaupt in Abrede stellen, so sei demgegenüber nochmals hervorgehoben, daß es sich dabei keineswegs um ein konstantes, bei sämtlichen Stäbchen stets erkennbares Phänomen handelt. Daß es indessen tatsächlich existiert, dürfte durch eine Reihe einwandfreier mikroskopischer Aufnahmen über jeden Zweifel sichergestellt sein.



Fig. 1. Milzbrandbacillen, Milzsaft, Maus. Ausstrichpräparat, Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin. Vergr. 1000-fach.

Als eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft stellt sich im gefärbten Präparat die sog. Kapsel der Milzbrandbacilen dar. Man erblickt auch wiederum nicht regelmäßig, aber doch oft bei einer ganzen Anzahl von Stäbchen um einen zentralen, intensiv gefärbten Teil eine hellere blaßgefärbte Zone. Serafini war der erste, der auf die Erscheinung aufmerksam machte, sie als Kapselbildung deutete und deren Färbbarkeit nachwies, zugleich aber auch betonte, daß nur aus dem Tierkörper stammendes frisches Material, nicht aber die aus Reinkulturen gewonnenen Milzbrandstäbchen jene Kapsel erkennen ließen. Metschnikoff (1884) hatte sie wohl auch schon wahrgenommen, aber nicht als Kapsel angesprochen. Um das genauere Studium der Milzbrandkapseln, ihre Darstellung, Färbung

und Deutung hat sich alsdann namentlich JOHNE und nach ihm eine größere Zahl von Forschern verdient gemacht. Wie diese „Kapsel" zu deuten und ob es sich dabei, wie die einen betonten (KERN, HINTERBERGER), um einen unter allen Verhältnissen nachweisbaren integrierenden Bestandteil der Bakterienzelle handelt oder aber um eine unter dem Einfluß der tierischen Körpersäfte bzw. anderer chemischer Substanzen künstlich zur Quellung gebrachte Gallerthülle (JOHNE), blieb längere Zeit eine offene Frage. Wenn ENDERLE neuerdings das Vorhandensein einer Kapsel überhaupt bestreitet und die ungefärbten Höfe als Lücken auffaßt, die durch Schrumpfung der Bacillen entstanden sein sollen, also als Kunstprodukte, so steht dies mit anderweitigen Beobachtungen durchaus in Widerspruch. Nach den Untersuchungen von GRUBER & FUTAKI, LÖHLEIN, PREISZ u. a. handelt es sich bei der Kapselbildung jedenfalls um einen Vorgang, der mit der Virulenz der Milzbrandbacillen in engerem Zusammenhang steht. PREISZ betrachtet auf Grund eingehender Studien die Kapsel als das Produkt einer Umwandlung der Zellmembran, die sich innerhalb des Tierkörpers oder auch bei Züchtung der Bakterien im Blutserum vollzieht. Näheres hierüber wird später in dem Abschnitt „Immunität" mitgeteilt (vgl. S. 666).

Deutlicher und sicherer als bei der gewöhnlichen Art der Färbung lassen sich die Kapseln mit Hilfe besonderer Färbungsmethoden zur Darstellung bringen, wobei zugleich die feinere Struktur der Milzbrandbacillen klarer erkennbar wird. Man sieht alsdann, was im ungefärbten Präparat nur unvollkommen angedeutet, daß das einzelne, von einer Kapsel umschlossene Stäbchen in seiner Längsrichtung durch Querlücken unterbrochen und damit in mehrere, 2—3, Teilglieder von $1—1^1/_2—2$ μ Länge zerlegt ist (KLETT, LÜPKE, JOHNE). Mit JOHNE darf man diese Erscheinung wohl als den Ausdruck fortschreitender Teilung der Bakterien auffassen. Ferner aber hat man im Inneren der eben erwähnten Einzelglieder noch eine abgegrenzte zentrale Partie als „Kernkörperchen" oder „Kernstäbchen" beschrieben (SCHOTTELIUS, R. KLETT). Man würde demnach an dem Milzbrandbacillus 3 Schichten zu unterscheiden haben, nämlich eine äußere Kapsel, von KLETT auch als Plasmahülle bezeichnet, ferner den eigentlichen Protoplasmakörper, der segmentiert ist und aus mehreren Einzelgliedern besteht, und endlich das Kernkörperchen oder Kernstäbchen. OTTOLENGHI (1911) beschreibt Querstreifung der Kapsel, die bei Safraninfärbung besonders deutlich hervortritt.



Fig. 2. Milzbrandbacillen. Milzsaft, Maus, Ausstrichpräparat. Kapselfärbung nach RÄBIGER. Vergr. 1000-fach.

Kapselfärbung. SERAFINI bediente sich der FRIEDLÄNDERschen Methode der Pneumokokken-Kapselfärbung: EHRLICHS Gentianaviolettlösung, wenige Minuten, Entfärbung in 90-proz. Alkohol, 15—20 Sekunden, Abspülen in destilliertem Wasser usw.

Das JOHNEsche Verfahren der Kapselfärbung ist das folgende: Das frische Präparat, am besten Milzsaft, wird, nachdem es völlig lufttrocken, vorsichtig durch dreimaliges Hindurchziehen durch die Flamme fixiert, hierauf mit 2-proz. wässeriger Lösung von Gentianaviolett unter vorsichtigem Erwärmen $^1/_4$—$^1/_2$ Minute behandelt. Dann folgt ganz kurzes Eintauchen in Wasser, Behandlung mit 1—2-proz. Essigsäure, 6—10 Sekunden, hierauf Abspülen und Untersuchung in Wasser. Mit Hilfe des JOHNEschen Verfahrens lassen sich die Milzbrandkapseln in der Tat ausgezeichnet und mit der größten Sicherheit zur Darstellung bringen. Sie erscheinen als mattgefärbter Hof. Bei der Benutzung von Reinkulturen treten Kapseln für gewöhnlich nicht hervor, obwohl auch hier gelegentlich Ausnahmen vorkommen (JOHNE, NÖTZEL 1896, HAASE u. a.).

R. KLETT wendet zur Kapselfärbung ein anderes Verfahren an. Nach seiner Vorschrift fixiert man das gut lufttrockene Ausstrichpräparat, das man womöglich einige Stunden erst liegen läßt, in der Flamme. Es folgt alsdann ganz kurzes Eintauchen in eine wässerige rasch färbende Lösung (Fuchsin oder Violett) und Abspülen in Wasser. Hierauf gibt man auf die bestrichene Deckglasseite destilliertes Wasser und zieht das Präparat 6—12mal durch die Flamme. Abspülen und Untersuchung in Wasser. Erscheint die Kapsel nicht deutlich genug, so kann man das Präparat mit aufgelegtem Deckglas noch einige Male durch die Flamme ziehen und kräftig erwärmen. Für die endgültige Untersuchung ist auch Einschluß in Kanadabalsam zulässig.

Nach LÜPKE bringt man auf das Deckglas 0,2-proz. Gentianaviolettlösung, erhitzt direkt bis zum Aufkochen, und spült gründlich ab. Die LÜPKEsche Methode ist einfach und scheint ebenso sichere Resultate zu geben wie das JOHNEsche Verfahren, macht also die Anwendung der Essigsäure entbehrlich.

Nach HOLTZENDORF soll 5 Minuten lange Färbung des Ausstrichpräparates mit konzentrierter alkoholischer Methylenblaulösung und einfaches Abspülen in Wasser genügen, um die Kapseln deutlich darzustellen.

NÖTZEL (1896) bringt zum Zweck der Kapselfärbung die Milzbrandbacillen im fixierten Präparat durch 5-proz. Essigsäure (einige Minuten) oder 1-proz. Kalilauge (3, höchstens 5 Minuten) zum Quellen und färbt hierauf, nach sorgfältigem Abspülen in Wasser, mit Gentianaviolett.

KERN erzielte gute Resultate bei Färben des Ausstrichpräparates mit Anilinwasserfuchsin oder ZIEHLschem Karbolfuchsin oder LÖFFLERS Methylenblau unter kräftigem Erwärmen über der Flamme (4—6mal zum Dampfen erhitzen), dann Abspülen und Untersuchen in Wasser.

HEIM (1891) fand, daß bei Behandlung mit LÖFFLERschem Methylenblau die Milzbrandkapseln im Ausstrichpräparat von Gewebssaft sehr schön hervortreten und als rosagefärbte Hülle das blaue Stäbchen einschließen. Bei degenerativen Veränderungen der Bakterien nimmt die blau färbbare Substanz mehr und mehr ab, so daß schließlich nur rosagefärbte schollenartige Gebilde von Stäbchenform resultieren. Die rot färbbare Substanz ist nach HEIM (1904) Mucin.

Nach OLT gelingt es mit Hilfe einer 3-proz. wässerigen Lösung von Safranin, Abspülen und Untersuchen in Wasser, die Stäbchen rot, die Kapseln gelb zu färben. Zur Herstellung der Safraninlösung bringt man 3 g des Farbstoffes in 100 ccm siedendes Wasser und filtriert später vom Bodensatz ab.

Eine einfache und sehr gute Methode ist von RÄBIGER angegeben worden, darin bestehend, daß die Fixierung der Präparate nicht in der Flamme, sondern mit Hilfe von Formalin vorgenommen und gleichzeitig mit der Färbung verbunden wird. RÄBIGER bedient sich zu diesem Zwecke einer Formalin-Gentianaviolettlösung, die man so herstellt, daß man etwa 100—150 g des käuflichen Formalins (40-proz.) auf 15—20 g Gentianaviolettpulver gießt, kräftig verrührt und einige Stunden, z. B. über Nacht, stehen läßt. Diese kaltgesättigte Lösung wird filtriert, was sehr langsam von statten geht, ist dann aber sogleich gebrauchsfertig. Sie stellt eine glyzerinartige Flüssigkeit mit goldig schimmernder Oberfläche dar. Für die Färbung ist das Material in möglichst dünner Schicht aufzutragen und, nachdem es gut lufttrocken (nicht fixiert), für ca. 20 Sekunden zu färben. Hierauf Abspülen mit Wasser und Einbetten in Balsam. Die Kapsel erscheint rötlichviolett, der Bacillenleib dunkelviolett. SCHMIDT, der bei der Nachprüfung ausgezeichnete Erfolge hatte, empfiehlt nicht 20 Sekunden, sondern längere Zeit, etwa 4—5 Minuten, zu färben. MARX rät, die Stammlösung zum Gebrauch noch weiter mit Formalin zu verdünnen, und hat damit vorzügliche Präparate erhalten.

Eine Reihe weiterer Methoden gestattet eine Doppelfärbung der Milzbrandkapseln. So ist eine solche zuerst durch PIANESE bekannt gegeben worden,

die nicht nur in frischem, aus dem Tierkörper stammendem Material, sondern auch in Reinkulturen, sowie in Schnittpräparaten zu positiven Ergebnissen führen soll. Die Vorschrift lautet: Die Präparate werden in ZIEHLscher Lösung im Wärmeofen gehalten, und zwar Deckglaspräparate 2 Stunden bei 60—70°, Schnitte 3 Stunden bei 45—50°. Nach dem Abkühlen gründliches Waschen in Wasser, Entfärben mit Alkohol-Fluoreszin (2—5 Minuten), flüchtiges Eintauchen in absoluten Alkohol, Abwaschen in Wasser, wenige Sekunden Eintauchen in wässerige Lösung von Kalikarbonat (1:10000). Hieran schließt sich die Gegenfärbung mit LÖFFLERschem Methylenblau, und zwar Deckgläser (nach dem Trocknen) 5 Minuten lang, dann Abspülen, Trocknen, Einlegen in Kanadabalsam. Schnitte sind 15—20 Minuten in LÖFFLERschem Methylenblau zu färben, dann mit 1-proz. Essigsäure zu differenzieren und mit reinem Wasser auszuwaschen. Zum Schluß Alkohol, Xylol, Kanadabalsam. Die Bacillen erscheinen in diesen Präparaten blau, die Kapseln rot.

Einfacher und bequemer sind die Doppelfärbungsmethoden von KLETT und KAUFMANN.

R. KLETT gibt für sein Verfahren folgende Vorschrift: Das Deckglasausstrichpräparat (Milzsaft usw.) wird gut lufttrocken mit alkoholisch-wässeriger Methylenblaulösung (1:10:100) über der Flamme bis zum Aufkochen erwärmt und dann mit Wasser abgespült. Hierauf läßt man eine Fuchsinlösung von der gleichen Konzentration wie die Methylenblaulösung 5 Sekunden einwirken und spült wieder mit Wasser ab. Die inneren Teile der Bacillen erscheinen blau, die Hüllen leicht rosa gefärbt.

KAUFMANN erhält eine Doppelfärbung der Kapseln, indem er die Präparate einige Minuten mit LÖFFLERS Methylenblau färbt, dann 4 Minuten in Arg.-nitr.-Lösung ($^1/_2$-proz.) oder in Protargollösung ($^1/_4$-proz.) differenziert und nun in wässeriger Fuchsinlösung (1:20) 5—10 Sekunden behandelt. Der Kern der Bacillen nimmt hierbei eine tiefblaue bis schwarze Farbe an, die Kapsel erscheint intensiv dunkelrot.

Endlich tritt auch bei Anwendung einiger nicht eigentlich für die Kapselfärbung bestimmter Methoden die Kapsel der Milzbrandbacillen sehr deutlich hervor. So gibt die ROMANOWSKYsche Eosin-Methylenblaufärbung, die von ZETTNOW mit bestem Erfolge zum Studium des feineren Baues der Bakterienzelle benutzt wurde (cf. Bd. I, S. 356), auch beim Milzbrand sehr schöne Präparate. Man sieht hier die Bacillen, die ihre Zusammensetzung aus rot gefärbter Chromatin- und blau gefärbter Plasmasubstanz deutlich erkennen lassen, von einer hellrötlichen Kapsel eingeschlossen (Fig. 3). HINTERBERGER konnte mit Hilfe der von ihm in besonderer Weise modifizierten VAN ERMENGEMschen Geißelfärbungsmethode (siehe Bd. I) auch in Reinkulturen und verschiedenen Agarnährböden eine Kapsel nachweisen, welche bei dieser Art der Färbung noch von einer weiteren, zarteren und breiteren Hülle eingeschlossen erscheinen soll. Gleichzeitig ist nach HINTERBERGER in derartigen Präparaten (von mindestens 20- bis 48-stündigen Kulturen) ein die Bakterien wie ein Strahlenkranz umgebendes oder auch von einem Ende pinselförmig ausstrahlendes, vielfach verzweigtes Netzwerk zarter Fäden erkennbar, das wohl mit den von MIGULA beschriebenen geißelähnlichen, von der verquellenden Bakterienmembran ausgehenden Schleim-

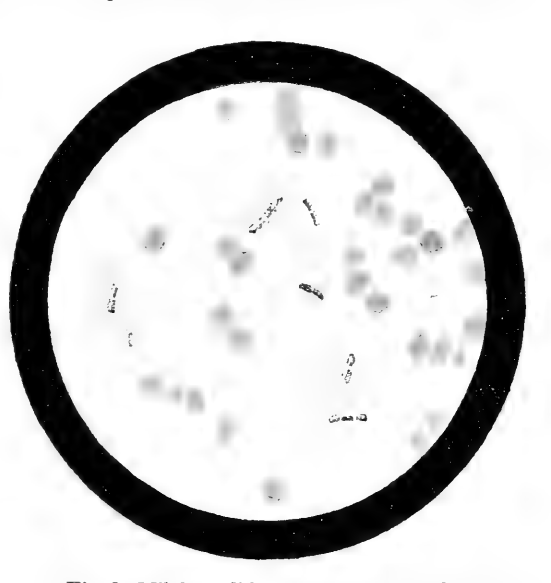


Fig. 3. Milzbrandblut, Maus. Ausstrichpräparat. Färbung nach ROMANOWSKY. Vergr. 600-fach.

fäden identisch sein dürfte. Aehnliche Fäden und Fadennetze konnte Gemelli bei Anwendung einer eigenen Geißelfärbungsmethode (cf. Methodik, Bd. I, S. 351) zur Darstellung bringen. Offenbar ist auch die gelegentlich anzutreffende Angabe, daß man mit Hilfe der Geißelfärbung an den Milzbrandbacillen peritriche Geißeln nachweisen könne (Dupond u. a.), auf derartige Erscheinungen zurückzuführen; die „Geißeln" sind in diesem Falle nichts weiter als die durch Quellungsvorgänge bewirkten Auffaserungen der Kapselhülle. Hamm erklärt die aus der Silberimprägnierung erhaltenen geißelähnlichen Gebilde einfach für Kunstprodukte.

Schließlich sei erwähnt, daß es Boni gelungen ist, durch Verteilung des Bakterienmaterials in einer eiweißreichen Flüssigkeit bei allen von ihm untersuchten Arten, so auch beim Milzbrandbacillus, Kapseln in den Reinkulturen zu erhalten. Man bringt nach Boni auf das Deckglas ein Tröpfchen einer filtrierten Mischung von einem Hühnereiweiß, 50 ccm Glyzerin und 2 Tropfen Formalin, schwemmt die Bakterien darin auf, breitet gut aus und trocknet über der Flamme bis zum völligen Verdampfen des Glyzerins. Dann folgt Färbung mit Karbolfuchsin (20—30 Sekunden). Eine Gegenfärbung mit Löfflerschem Methylenblau (4—6 Minuten) ist nicht nötig, aber oft zweckmäßig.

Es stehen uns somit zahlreiche Methoden zur Verfügung, die eine Darstellung der Milzbrandkapseln gestatten. In der Regel liefern die verschiedenen Färbungen aber immer nur im frischen Blute oder Gewebssaft, nicht in Reinkulturen, zuverlässige Resultate, und höchstens bei Kultivierung in flüssigem Blutserum ist eine Kapsel ebenso sicher wie im Milzbrandblut färbbar (Johne). Indessen ist einigen Forschern auch der Nachweis von Milzbrandkapseln in Reinkulturen geglückt. Außer den erwähnten Färbeverfahren von Pianese, Hinterberger und Boni scheint namentlich die Zusammensetzung des Nährbodens von Bedeutung zu sein. So gibt Kodama an, daß durch hohe Alkaleszenz oder Zusatz von Hühnereiweiß der Milzbrandbacillus auf Agarnährböden zur Kapselbildung gebracht werden kann; Steinschneider konnte diese Beobachtung für Hühnereiweiß-Agar bestätigen. In Serumkulturen, in denen die zunächst erkennbare Kapselbildung später wieder verschwindet, läßt sie sich durch Zusatz von Glykogen, Maltose, Glykose, auch Saccharose und Lävulose von neuem erzeugen; in Bouillon bewirken die gleichen Zusätze keine Kapselbildung (Ottolenghi [1911]). Ebenso ruft Beimischung frischen Serums wieder Kapselbildung hervor (Olivero). Daß gelegentlich auch in Schnittpräparaten eine Kapsel zu beobachten ist, wird von verschiedenen Seiten angegeben; nach Günther soll sie unter Umständen schon bei der gewöhnlichen Methylenblaufärbung sichtbar sein.

Auch die Gramsche Methode kann, wie erwähnt, zur Färbung der Milzbrandbacillen benutzt werden und gibt recht schöne und anschauliche Bilder. Bei Anwendung des Verfahrens für Blut- oder Gewebssaftpräparate (Gegenfärbung mit Eosin) ist aber von den morphologischen Eigentümlichkeiten, die bei einfacher Färbung bzw. mit Hilfe der Kapselfärbungsmethoden beobachtet werden, wie Bambusform, Kapsel und Gliederung der einzelnen Stäbchen nichts wahrzunehmen. Die Stäbchen erscheinen meist mit abgerundeten Ecken.

Die Form des Milzbrandbacillus erfährt sofort eine Reihe bemerkenswerter und charakteristischer Veränderungen, sobald wir ihn den Bedingungen seines natürlichen Vorkommens im Blute und in den Gewebssäften von Mensch und Tier entziehen und auf künstliche Substrate übertragen. Abgesehen davon, daß gewisse Erscheinungen hier nicht mehr mit der gleichen Deutlichkeit wahrzunehmen sind wie im frischen Milzbrandblut, treten nunmehr

neue Entwickelungsformen auf. Man kann sich von diesen Formveränderungen ohne weiteres und vielleicht am einfachsten überzeugen, wenn man nach dem Vorgange von R. Koch eine kleine Menge Milzbrandblut in einem Tröpfchen Nährflüssigkeit, wie Humor aqueus oder Nährbouillon, aufschwemmt und nun im hohlgeschliffenen Objektträger, durch Vaselineabschluß sorgfältig gegen Verdunstung geschützt, im Brutschrank bei ca. 37° der weiteren Entwickelung überläßt. Schon nach relativ kurzer Zeit, nach wenigen Stunden, sieht man, daß die ursprünglich einzeln liegenden oder höchstens in Verbänden von 2—3—4 Gliedern angeordneten Elemente sich vermehrt haben und zu kürzeren oder längeren Fäden ausgewachsen sind, die sich unter Umständen durch ein ganzes Gesichtsfeld erstrecken und zunächst wohl noch die Scheidewand der einzelnen Glieder erkennen lassen. In einem späteren Stadium, nach etwa 12 Stunden, sind diese Fäden noch weit größer und zahlreicher geworden, in schlingenartigen Windungen zu haarzopf- oder schiffstauähnlichen Formen (C. Fraenkel, 1890) angeordnet, während zugleich die ursprünglich homogene und durchsichtige Struktur der Bakterien einer leicht granulierten und trüben Beschaffenheit Platz zu machen scheint. Untersucht man zu einer noch späteren Zeit, nach etwa 24 Stunden, so ist das Bild wiederum ein anderes geworden, insofern, als die vielfach verschlungenen und gewundenen Bakterienknäuel, die nun einzelne Abschnitte und Abgrenzungen kaum noch erkennen lassen, im Inneren des plasmatischen Inhalts deutlich eine größere Anzahl mehr oder minder stark lichtbrechender kleiner Körnchen aufweisen. Schließlich ändert sich auch dieses Aussehen und man findet im Inneren der Milzbrandfäden, perlschnurartig aneinander gereiht, stark lichtbrechende, glänzende Körperchen von eiförmiger Gestalt, die Milzbrandsporen. Nachdem die Milzbrandsporen zur vollen Entwickelung gelangt sind, pflegt der Rest der Bakterienzelle bzw. der Bakterienfäden der Degeneration und Auflösung anheimzufallen, so daß allmählich die Sporen in Freiheit treten und nur noch allein sichtbar sind. Der zeitliche Verlauf des ganzen Prozesses ist begreiflicherweise durch eine Reihe der verschiedensten Momente, wie Beschaffenheit des Nährsubstrates, Temperatur, Sauerstoffzutritt usw., bedingt, Verhältnisse, auf die wir bei der Erörterung des Wachstums, der Sporen-

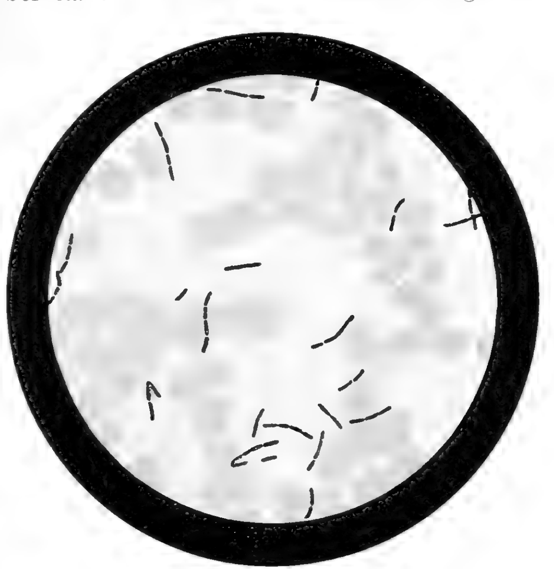


Fig. 4. Milzbrandblut, Maus. Ausstrichpräparat, Färbung nach Gram. (Gegenfärbung mit Eosin.) Vergr. 750-fach.

bildung und der Sporenkeimung noch eingehender zurückkommen werden.

Schon hier sei indessen darauf hingewiesen, daß der Milzbrandbacillus ganz besonders dazu neigt, auf scheinbar geringfügige Aenderung seiner Ernährungs- und Wachstumsbedingungen sofort mit atypischer Entwickelung und der Bildung von Involutionsformen zu reagieren. So sieht man gar nicht selten stark aufgequollene und wurstförmig verdickte Elemente und statt der sonst so charakteristischen Faden- und Knäuelbildung kurze, spiralig aufgerollte Gebilde, statt der Sporen nur kümmerlich entwickelte, sporenähnliche Körper, die lediglich durch gewisse, den Sporen zukommende Eigenschaften ihre wahre Natur zu erkennen geben. Sicherlich sind manche als „Varietäten“ des Milzbrandbacillus benannte Formveränderungen in dieser Weise zu erklären, nicht aber als Abarten im eigentlich naturwissenschaftlichen Sinne aufzufassen. So beschrieben beispielsweise Chauveau & Phisalix als Varietät einen Bacillus anthracis claviformis, den sie aus einer schwach virulenten alten Rasse durch Verimpfung auf Tiere erzielt haben wollen, und Phisalix (1900) züchtete im Hundekörper einen „Bac. anthracis brevigemmans“ heran. In ähnlichem Sinne sind vielleicht auch die Angaben von Lignières & Durrien über atypische Milzbrandformen in Gestalt von spiralig gedrehten oder an einem Ende hakenförmig gekrümmten Fäden u. dgl. zu deuten. Indessen kommen nach neueren Beobachtungen auf dem Wege mutationsartiger Umwandlung zweifellos auch Varietäten des Milzbrandes zustande (vgl. S. 602).

B. Wachstumsverhältnisse.

Allgemeine Wachstumsbedingungen.

Der Milzbrandbacillus zählt zu den aëroben Mikroorganismen. Daß er auch unter anaëroben Bedingungen lebensfähig bleibt, ist von den verschiedensten Seiten festgestellt worden (Liborius u. a.). Niemals aber kommt es bei Abschluß der Sauerstoffs zu einer gleich kräftigen Entwickelung der Milzbrandkulturen wie sonst, und fast alle Untersucher sind darin einig, daß das fakultativ anaërobe Wachstum des Milzbrandbacillus immer nur eine kümmerliche Existenz unter ungünstigen Bedingungen darstellt. Hiermit stimmt auch die Tatsache überein, daß Milzbrandkulturen bei anaërober Züchtung weniger widerstandsfähig sind und rascher zugrunde gehen als bei aërobem Wachstum (Sanfelice).

Bezüglich der Temperatur gestattet der Milzbrandbacillus relativ weitgehende Schwankungen, indem er etwa zwischen 15° und 43° zu gedeihen vermag. Schon R. Koch (1881) hatte dem Einfluß der Temperatur auf die Entwickelung des Milzbrandbacillus seine Aufmerksamkeit zugewendet und konnte als Ergebnis genauerer Prüfungen die folgenden Werte angeben: Bei 30—40° findet das Auswachsen zu Fäden und die Sporenbildung gewöhnlich innerhalb 24 Stunden statt; bei 25—30° in 35—40 Stunden, bei 23° in 48—50 Stunden; bei 21° sind schon 72 Stunden zur Beendigung des Prozesses erforderlich; bei 18° pflegen erst nach ca. 5 Tagen die ersten Sporen aufzutreten, bei 16° erst nach 7 Tagen, indem die Sporenbildung gleichzeitig auch eine viel spärlichere bleibt, und unter 15° konnte von Koch weder Wachs-

tum noch Sporenbildung beobachtet werden. Die üppigsten und bestentwickelten sporenhaltigen Kulturen wurden bei einer Züchtungstemperatur von 20—25° erhalten. Die obere Wachstumsgrenze der Milzbrandbacillen ist bei etwa 43° gegeben, obwohl schon von 40° aufwärts sich gewisse Schädigungen an den Kulturen bemerkbar machen, und bei 42—43° Sporenbildung nicht mehr regelmäßig zu beobachten ist.

Sehr bemerkenswert sind die Feststellungen von DIEUDONNÉ (1894) über die künstliche Anpassung der Milzbrandbacillen an Temperaturen, die unterhalb oder oberhalb des Züchtungsoptimum gelegen sind. Es ergibt sich daraus, daß es möglich ist, durch ganz allmählichen und vorsichtigen Uebergang den Milzbrandbacillus auch an weniger zusagende Temperaturverhältnisse zu gewöhnen und selbst noch bei niedrigen Temperaturen von ca. 12—16° zu üppiger Entwickelung zu bringen. Auch bei höheren Temperaturen von 41—43° konnten relativ günstige Ergebnisse erzielt werden.

Außer den gewöhnlichen Kulturmedien (Bouillon, Gelatine, Agar, Blutserum usw.) sind eine Reihe der verschiedensten Substrate mit Erfolg für die künstliche Züchtung des Milzbrandbacillus verwendet worden, sofern diese nur neutrale oder schwach alkalische Reaktion besitzen. Daß aber selbst auf saurem Substrat unter Umständen eine Entwickelung von Milzbrandbacillen möglich ist, scheint aus den Untersuchungen von SCHLÜTER hervorzugehen, der bei Zusatz von 0,2 Proz. Milchsäure oder 0,2 Proz. Alaun recht gut entwickelte Kulturen erhalten haben will. Die Art der Säure dürfte dabei vielleicht eine Rolle spielen. Nach R. KOCHS Ermittelungen gedeiht der Milzbrandbacillus gut auf neutralisierten oder schwach alkalischen Infusen von Heu und gewissen Grassorten, auf Erbsenstrohinfus, frischen Kartoffeln und Rübensaft, namentlich aber findet auf zerquetschten, stärkemehlhaltigen Sämereien ausgezeichnetes Wachstum statt. Gerste sowohl wie Mais, und ganz besonders Weizen, stellen zerquetscht und mit Wasser angesetzt vortreffliche Substrate dar. Ein üppiges und vorzügliches Wachstum wurde durch ARTEMOWITSCH auf sterilisierten Gurkenscheiben und neutralisiertem Gurkensaft konstatiert, desgleichen auf den neutralisierten ausgepreßten Säften von Birnen, Zwiebeln und Rüben, wogegen auf frischen Birnen die Entwickelung nur eine kümmerliche war. Daß Züchtung in Harn gelingt, war bereits durch PASTEUR (1878) festgestellt worden; nach BUTTERSACK eignet sich namentlich Eiweißharn gut, wogegen in alkalischem Rinder-, Schaf- oder Pferdeharn eine Entwickelung ausbleibt (RIVOLTA, KITT, 1885). Nach BUCHNER wachsen Milzbrandbacillen in 10-proz. Peptonlösung und in 10—40-proz. Rohrzuckerlösung rasch und üppig. DEYCKE benutzte mit Erfolg glyzerinhaltigen Alkalialbuminatagar, TARANUCHIN zeigte, daß Zusatz von reinem Lecithin zum Nährboden die Entwickelung der vegetativen Formen befördert, Sporenbildung aber hemmt, während Zusatz von Eigelb (Eigelbagar) auch der Sporenbildung günstig ist. Auf Hirnpeptonagar, d. h. einem Agar, zu dessen Herstellung ein wässeriger Auszug von Kälberhirn als Grundlage diente, haben PODWYSSOTZKY & TARANUCHIN üppige Kulturen erzielt; auch HINTERBERGER empfiehlt diesen Nährboden als einen sehr vortrefflichen. MAYER (1899) erhielt auf Speicheldrüsen- und Mucinnährböden gutes Wachstum. RODET & PARIS wollen gefunden haben, daß in nährstoffarmen Medien im allgemeinen lange Fäden, in nährstoffreichen dagegen vorwiegend kurze Fäden gebildet werden. Auf eiweißfreiem Substrat endlich gedeiht der Milzbrandbacillus nach den einschlägigen Untersuchungen von C. FRAENKEL (1894), BIELECKI u. a. nur kümmerlich.

Wachstum auf den einzelnen Nährsubstraten.

Nährbouillon: Ueberträgt man Milzbrandkeime in Nährbouillon, so kommt es hier zu einer außerordentlich charakteristischen Form der Entwickelung. Die Bouillon — und das gleiche gilt von sonstigen flüssigen Nährsubstraten — wird nicht in toto getrübt, läßt vielmehr eine Flockenbildung erkennen, die gewöhnlich von den tieferen Teilen der Flüssigkeit, wohin die ausgesäten Bakterien infolge ihrer Schwere

und ihres Mangels an Eigenbewegung niedersinken, ihren Ausgang nimmt. Die flockige, schleimige Bakterienmasse zieht sich von dem Boden nach den oberen Partien des Nährsubstrates in Form von lockeren, vielfach verzweigten Schleimfäden und läßt den übrigen Teil der Nährbouillon klar. Unter Umständen, namentlich wenn man die in Entwickelung begriffene Kultur einmal aufgeschüttelt hat, kann aber diese eigentümliche Wachstumserscheinung verschwinden und statt dessen eine allgemeine Trübung der Bouillon stattfinden. Aber auch in diesem Falle sammelt sich die Hauptmasse der Kultur in Gestalt eines flockigen schleimigen Bodensatzes in der Tiefe des Röhrchens. In Schüttelkulturen, d. h. bei beständigem Schütteln, läßt sich üppiges Wachstum unter diffuser milchiger Trübung der Flüssigkeit erzielen (Lucet).

Die mikroskopische Untersuchung lehrt, daß das äußere Verhalten dem vorhin beschriebenen Auswachsen der Stäbchen zu längeren Fäden, Schlingen und Knäueln entspricht. Dabei sei indessen bemerkt, daß infolge des ungenügenden Sauerstoffzutritts Sporenbildung in derartigen Bouillonkulturen, im Gegensatz zu der Züchtung des Milzbrandbacillus im hängenden Bouillontropfen, nicht selten erst spät und unvollkommen eintritt.

Nährgelatine: Auf der Gelatineplatte entwickelt sich der Milzbrandbacillus bei geeigneter Zimmertemperatur (18—20°) in 2 bis 3 Tagen zu sehr charakteristischen Kolonieformen. Schon bei oberflächlicher Betrachtung bemerkt man, daß die einzelne Kolonie kein zusammenhängendes und kompaktes Gebilde darstellt, sondern ein lockeres Gefüge aufweist. Noch deutlicher tritt diese Erscheinung hervor, sobald man die Platte bei schwacher Vergrößerung (ca. 80-fach) der mikroskopischen Besichtigung unterwirft. Man sieht hier, wie von dem zentralen, etwas massigeren Teil der Bakterienanhäufung die Kolonie nach den Rändern zu sich in eine Reihe von schnörkelartigen Ausläufern auflöst und in das umgebende Nährsubstrat zahlreiche verschlungene, geschlängelte, fadenförmige Fortsätze aussendet. Man hat daher vielfach von der „Medusenform" der Milzbrandkolonie gesprochen, weil die Ausläufer um das Zentrum der Bakterienmasse ähnlich angeordnet erscheinen, wie die Schlangen um das Haupt der Medusa. Im mikroskopischen Klatschpräparat kann man sich bei starker Vergrößerung sehr schön von dem Aufbau der einzelnen Ausläufer und Schlingen aus den charakteristischen Milzbrandstäbchen überzeugen.

Vermöge eines peptonisierenden Fermentes, das man auch aus den Kulturen künstlich dargestellt hat (Fermi), bewirkt der Milzbrandbacillus bei seinem Wachstum auf Nährgelatine eine Verflüssigung des Substrates. Auf der Gelatineplatte macht sich diese Verflüssigung deutlich, wenn auch langsam bemerkbar, so daß im Umkreise der Kolonie allmählich eine flache, mit flüssiger Gelatine gefüllte Delle entsteht und die Kolonie selbst unter das Niveau des Substrates einsinkt. Die verflüssigende Kraft des Milzbrandbacillus hält sich innerhalb bescheidener Grenzen und steht beispielsweise hinter der von Heu-, Proteus- oder anderen, energisch peptonisierenden Bakterien erheblich zurück.

In der Gelatinestichkultur kommt es zunächst zu einer Entwickelung der Bakterien längs des Impfstiches, am üppigsten in den oberen Partien, und erst nach einer Reihe von Tagen beobachtet man

häufig ein Ausstrahlen von Fortsätzen, die sich von dem Impfstich fast rechtwinkelig in die Umgebung des Nährbodens erstrecken. Es gewinnt dadurch die Stichkultur ein stacheliges, borstiges Aussehen und läßt sich in ganz typischen Fällen wohl auch mit der Gestalt eines „umgekehrten Tannenbaumes" vergleichen. In manchen Fällen bleibt jedoch dieses charakteristische Verhalten aus und es findet einfach eine Entwickelung längs des Impfstiches statt. Die Verflüssigung schreitet von oben her langsam nach der Tiefe fort. MATZUSCHITA beobachtete bei einem $1^1/_2$ Jahre auf 10-proz. Nährgelatine in Zimmertemperatur fortgezüchteten, sonst völlig normalen Milzbrandstamme erst nach 50 Tagen sehr spärliche Verflüssigung der Gelatinestichkultur.

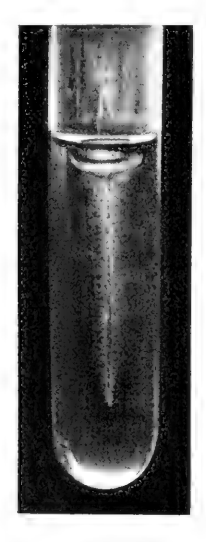


Fig. 5.



Fig. 6.

Fig. 5. Milzbrand-Stichkultur in Gelatine, 4-tägig.
Fig. 6. Junge, isolierte Milzbrandkolonie auf der Agarplatte. Klatschpräparat, Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin. Vergr. ca. 100-fach.

Es sei an dieser Stelle bereits hervorgehoben, daß es auch auf der Nährgelatine in der ersten Zeit nicht zur Sporenbildung kommt, weil die gewöhnliche Zimmertemperatur hierzu nicht auszureichen pflegt. Als absolut sporenfrei sind indessen Gelatinekulturen des Milzbrandbacillus nicht zu bezeichnen, vielmehr gelingt es meist, bei etwas längerer Beobachtungsdauer (4—5 Tage), sporentragende Stäbchen nachzuweisen. Nur in den ersten Tagen der Züchtung, bis zur vollen Entwickelung der Kulturen, ist gewöhnlich auf Gelatinenährböden eine Sporenbildung nicht zu entdecken.

Nähragar: Auf der Agarplatte präsentiert sich die Milzbrandkolonie ganz ähnlich, wie auf der Gelatineplatte und gibt hier sowohl bei makroskopischer wie mikroskopischer Betrachtung ihre lockere, nach der Peripherie hin in arabeskenförmige Ausläufer und Fortsätze sich auflösende Struktur zu erkennen. Das Klatschpräparat, das im übrigen dem der Gelatineplatte außerordentlich ähnlich ist, unterscheidet sich von letzterem dadurch, daß man im Innern der Stäbchen beginnende und auch vollendete Sporenbildung beobachten kann, je nach dem Alter der Kolonie. Nach wenigen Tagen können sich aus

der Oberfläche der Kolonie Knötchen erheben, die durch Auskeimen von Sporen des primären Rasens entstehen, aus den „sekundären“ Kolonien dann tertiäre Knötchen und so fort, so daß schließlich warzenartige Kolonieformen zustande kommen (Preisz 1903).

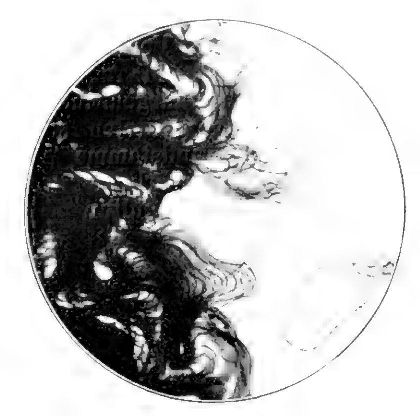


Fig. 7.



Fig. 8.



Fig. 9.

Fig. 7. Milzbrandkolonie (Randpartie mit Ausläufern) von der Agarplatte. Klatschpräparat, Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin. Vergr. ca. 100-fach.

Fig. 8. Milzbrandkolonie (Ausläufer), Agarplatte, Klatschpräparat, Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin. Vergr. 500-fach.

Fig. 9. Milzbrandkolonie (Ausläufer), Agarplatte, Klatschpräparat, Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin. Vergr. 1000-fach.

Die Agarstichkultur zeigt mitunter ein ähnlich stacheliges Aussehen wie der Gelatinestich, bietet im allgemeinen aber keine besonderen Eigentümlichkeiten, und auf der Oberfläche von schräg erstarrtem Agar entwickelt sich die Milzbrandkultur in Form eines ziemlich üppigen, grauweißlichen Rasens, der einen matten Glanz besitzt, von zäher Beschaffenheit ist und sich mit der Oese nicht leicht ablösen läßt. Bei dem Versuch, zur Abimpfung kleine Mengen zu entnehmen, muß man diese meistens mit der Platinnadel etwas gewaltsam von der zähschleimigen und fadenziehenden Bakterienmasse lostrennen.

Das Wachstum auf Glyzerinagar zeigt gegenüber dem auf gewöhnlichem Nähragar keinerlei Differenzen.

Kartoffel: Auf der Oberfläche gekochter Kartoffelnährböden, in der Form der Kochschen Kartoffelscheiben, der Esmarchschen

Kartoffelschälchen oder der GLOBIGschen Kartoffelröhrchen usw., gedeiht der Milzbrandbacillus außerordentlich üppig, in Gestalt eines weißen mattglänzenden Bakterienrasens, in dem sich schon sehr frühzeitig ganz außerordentlich reiche Mengen von Milzbrandsporen nachweisen lassen. Es scheint freilich, als ob die äußerst schwankende chemische Zusammensetzung dieses uns von der Natur gelieferten Nährsubstrates, im besonderen die Reaktion der Kartoffel, für deren Verwendung zu Kulturzwecken gerade bei dem Milzbrandbacillus eine sehr große Rolle spielt und Wachstum, sowie Sporenbildung in schwerwiegendem Maße beeinflußt. Man kann gelegentlich wahrnehmen, daß die Entwickelung der Milzbrandkartoffelkulturen eine wenig üppige ist und Sporen gar nicht oder höchst unvollkommen gebildet werden. Es finden sich in derartigen Fällen glänzende, wohl als sporogene Körner aufzufassende Granula innerhalb der stark degenerierten, aufgequollenen und unförmigen bakteriellen Elemente.

Blutserum: Auf schräg erstarrtem Rinderblutserum entwickelt sich die Milzbrandkultur als weißlich-gelber, von der Farbe des Nährbodens nur wenig sich abhebender Bakterienrasen, unter langsam fortschreitender Verflüssigung des Nährsubstrates. Statt des gewöhnlichen Rinderblutserums kann mit gleichem Erfolge auch LÖFFLERsches Blutserum vom Rinde, Pferde usw. Verwendung finden. Eigentümliches federkielartiges Wachstum läßt sich mitunter an Strichkulturen auf schräg erstarrtem Serum beobachten, wie zuerst EPPINGER (1894) angegeben hat. Aehnlich wie dies bei anderen Bakterien in Gelatinekulturen beschrieben ist (KURTH, SERGENT, JACOBSEN u. a.), entwickeln sich von dem Impfstrich Seitenäste, die der Kultur ein gefiedertes Aussehen verleihen. Nach EISENBERG (1909) ist gelatiniertes (70—75^0) Serum besser geeignet als fast erstarrtes, er ist geneigt, die Erscheinung mit JACOBSEN auf elastische Zugkräfte zurückzuführen und spricht von „elastikotropischem" Vorgang.

Milch: Infolge Bildung eines labartigen Fermentes, das die Milzbrandbacillen erzeugen (LÖFFLER 1887, ROGER 1893), wird Milch zunächst zur Gerinnung gebracht. Später wird das ausgefällte Kasein von oben her langsam peptonisiert. Bei Züchtung in größeren Kulturgefäßen (Kolben), in denen der Sauerstoff der Luft mit der Milch eine breitere Berührungsfläche findet, bleibt die im Reagenzglase zu beobachtende Gerinnung aus, und es tritt statt dessen nur eine gelbbräunliche Verfärbung ein, bedingt durch die Umwandlung des Kaseins in eine nicht fällbare Modifikation (ROGER).

Chemische Veränderung des Substrats.

Bezüglich der chemischen Veränderung des Nährsubstrats ist hervorzuheben, daß der Milzbrandbacillus bei Züchtung in Lackmusagar (Stichkulturen) eine Entfärbung des Nährbodens bewirkt und damit reduzierende Fähigkeit bekundet (BEHRING 1889). Bei Zusatz selenigsaurer Salze, wie Natr. selenosum, zu Agar- oder Gelatinenährböden erscheinen die Kolonien infolge Reduktion der selenigen Säure zu metallischem Selen rot gefärbt (SCHEURLEN 1900, A. KLETT 1900). Auf eine Art von Pigmentbildung, dadurch charakterisiert, daß bei andauernder Fortzüchtung der Milzbrandbacillen in Bouillon, Agar, Milch die Nährböden eine mehr oder minder ausgesprochene Braunfärbung geben, hat ANDREJEW aufmerk-

sam gemacht. Harnstoff, dem Nährboden (Peptonwasser) zugesetzt, wird durch Milzbrandbacillen nicht angegriffen (Nonnotte & Sartory). Auf geeignetem Nährboden (10-proz. Peptonlösung) ist Bildung von Schwefelwasserstoff nachweisbar (Petri & Maassen). Säurebildung auf den verschiedensten Substraten, namentlich Blutserum, wurde durch Behring (1889) konstatiert, später von anderer Seite (v. Sommaruga u. a.) bestätigt. Durch Züchtung in Lackmusmolke läßt sich diese Säurebildung sehr schön demonstrieren und titrimetrisch genauer bestimmen; sie soll für virulenten Milzbrand = 0,1 Proz. Zehntel-Normalsäure entsprechen (Petruschky 1890). Indol wird vom Milzbrandbacillus nicht gebildet (Petri, Lewandowski). In Blutbouillon macht sich hämolytische Wirkung bemerkbar. Auch auf der Blutagarplatte zeigt der Milzbrandbacillus fast stets ein starkes Hämolysierungsvermögen; Kaninchen- und Hammelblut werden rascher angegriffen als Pferdeblut (v. Krogh). Daneben läßt sich H_2S-Bildung nachweisen, wenn ungewaschene, also noch mit Serumresten behaftete Blutkörperchen zur Herstellung des Blutagars benutzt werden; bei Zusatz gewaschener Blutkörperchen ist dies nicht der Fall (v. Krogh). Bei Kultivierung in Nutrosebouillon konnten Heyrovsky & Landsteiner in der durch Zentrifugieren keimfrei gemachten Kulturflüssigkeit ein thermolabiles Hämotoxin nachweisen. Die Wirkung war indessen nur schwach und schwankend. In gewöhnlicher Bouillon läßt sich ein Hämolysin in der Regel nicht gewinnen; die hämolytische Fähigkeit scheint hier unmittelbar an die Lebenstätigkeit der Bakterien gebunden zu sein. In Milch soll nach den Ermittelungen von Iwanow der Milzbrandbacillus Fette und Zucker nicht angreifen und nur aus dem Kasein flüchtige Säuren abspalten; in jungen Kulturen konnte Iwanow vorwiegend Ameisensäure, daneben Essigsäure und auch Kapronsäure auffinden. Roger (1893) stellte fest, daß der Milzbrandbacillus Glykogen zerstört, und zwar sowohl innerhalb wie außerhalb des Tierkörpers, während Zucker nur im Reagenzglase, nicht aber im Tierkörper angegriffen wird. Aehnliches fand Maumus, der zeigte, daß auf stärkehaltigen Substraten der Milzbrandbacillus die Stärke in Zucker umsetzt und diesen letzteren später allmählich verzehrt. Nach Napias wird hierbei Milch- und Essigsäure gebildet. Auch Fermi wies ein diastatisches Ferment in Milzbrandkulturen nach. Die bereits erwähnte proteolytische Wirkung — Lösung der Gelatine — ist an bakterienfreien Filtraten und Zentrifugaten von Milzbrandkulturen durch Malfitano & Strada, an abgetöteten (Toluol) Bouillonkulturen durch Lazarus näher studiert worden. Ueber die Bildung giftiger Substanzen vgl. S. 639.

Varietätenbildung.

Auch der Milzbrandbacillus unterliegt, wie neuere Beobachtungen gelehrt haben, bisweilen biologischen Veränderungen, die sich analog den bei anderen Bakterienarten bekannten mutationsähnlichen Vorgängen entwickeln. Zuerst von Preisz, dann von Eisenberg (1912), Baerthlein, Markoff (1912) u. a. ist die Aufmerksamkeit auf diese Erscheinung gelenkt worden. Sie ist dadurch charakterisiert, daß sich aus einer ursprünglich homogenen, von einer Einzelkolonie stammenden Kultur auf gewissen Nährböden atypische Formen abspalten. So gelangte Markoff bei der genaueren Untersuchung von

53 Milzbrandstämmen zur Aufstellung von 5 verschiedenen Varietäten, die vor allem durch das Aussehen der Agarkolonie, dann aber auch durch das Wachstum in Bouillon, sowie in der Gelatinestichkultur und durch gewisse morphologische Besonderheiten von dem typischen Verhalten des Milzbrandbacillus und auch untereinander abwichen. Die Kolonien der Milzbrandvarietäten zeigen gewöhnlich mehr runde, glatte und regelmäßige Formen, entweder ganz ohne Fortsätze oder mit spärlichen, vorwiegend strahlenförmigen Ausläufern; dabei können die Kolonien nach Durchsichtigkeit, Farbe, trockener oder feuchter, zarter oder kompakter Beschaffenheit usw. noch weitere Differenzen aufweisen. In der Gelatine fehlt mitunter das borstenförmige Wachstum, Bouillon wird von manchen Varietäten diffus getrübt, statt fadenförmiger Verbände sind mikroskopisch nur isolierte Elemente erkennbar. Baerthlein sah bei mutierenden Milzbrandstämmen zwei Varietäten entstehen, die durch morphologische und kulturelle Besonderheiten ausgezeichnet waren und deren eine in der Regel keine oder nur sehr unvollkommene Sporenbildung aufwies. Nach Eisenberg entstehen auf dem Wege der Auslese asporogene Varietäten (vgl. später).

C. Sporenbildung und Sporenkeimung.

1. Sporenbildung.

Die Sporenbildung der Milzbrandbacillen ist an die Erfüllung ganz bestimmter Bedingungen geknüpft, die mit denen der einfachen Entwickelung und Ernährung nicht ohne weiteres zusammenfallen. Auch ist die sporenbildende Fähigkeit verschiedener Stämme durchaus nicht immer die gleiche.

Die Sporenbildung des Milzbrandes ist in erster Linie abhängig von der Anwesenheit freien Sauerstoffs, eine Tatsache, die es sofort verständlich macht, weshalb innerhalb des tierischen Organismus niemals die Entstehung von Sporen möglich ist, und wir daher bei der Untersuchung von frischem Blute oder Gewebssäften von Individuen, die an Milzbrand zugrunde gegangen sind, immer nur die vegetativen Formen des Erregers antreffen. Durch einen sehr einfachen und hübschen, von Turrò (1891) angegebenen Versuch läßt sich das Sauerstoffbedürfnis der sporenbildenden Bakterien gut demonstrieren. Bringt man nämlich ein mit Milzbrandblut geimpftes Agartröpfchen auf ein Deckglas, das man in bekannter Weise auf einen hohlgeschliffenen Objektträger auflegt und mit Vaseline fixiert, so läßt sich nach 24-stündigem Aufenthalt dieses „hängenden Agartröpfchens“ im Brutschrank die Beobachtung machen, daß lediglich in den freien, der Einwirkung des Sauerstoffs leicht zugänglichen Randpartien gute und üppige Sporulation erfolgt ist, während im Inneren des Tropfens meist nur sporenfreie Milzbrandstäbchen vorhanden sind.

Man hat gelegentlich gegen diese, seit R. Koch bekannte und durch langjährige Beobachtungen bestätigte Tatsache Einwände zu erheben versucht und auch in anaëroben Milzbrandkulturen Sporenbildung feststellen wollen. So hat Weil (1899) mitgeteilt, daß es ihm gelungen sei, bei Kulturen, die auf besonderen Nährsubstraten, nämlich auf einem mit 25 Proz. Traubenzuckerbouillon versetzten Schafblutserum, sowie ferner auf Kartoffelscheiben, auf 5-proz. Quitten- und Eibischschleim und auf 10-proz. Weizenauszug in Wasserstoffatmosphäre gezüchtet waren, Sporenbildung nachzuweisen. Demgegenüber gelangte A. Klett

(1900) bei einer diesbezüglichen Nachprüfung zu etwas abweichenden Ergebnissen. Wohl aber wollte Klett wiederum gefunden haben, daß die gewöhnliche Art der anaëroben Züchtung nur deshalb eine Sporenbildung verhindere, weil der Wasserstoff selbst kein ganz indifferentes Gas darstelle, sondern eine direkt schädigende Wirkung auf die Kulturen ausübe. Man erhalte ein durchaus anderes Resultat, sobald an Stelle des Wasserstoffes der in dieser Hinsicht völlig indifferente Stickstoff trete. In einer Stickstoffatmosphäre soll nach den Angaben von Klett der Milzbrandbacillus tatsächlich Sporen bilden. Auch diese auffällige Angabe konnte indessen alsbald auf Grund sorgfältiger Nachprüfungen durch Weil (1901), Jacobitz und Slupski als irrtümlich erwiesen und auf eine fehlerhafte Versuchsanordnung zurückgeführt werden. Ebensowenig gelang es Kuylenstierna unter anaëroben Bedingungen Sporenbildung zu erzielen. Er erwärmte die Kulturflüssigkeit im Wasserbade auf 30—40° und evakuierte die Röhrchen mittels Quecksilber-Wasserstrahlpumpe; als Nährflüssigkeiten dienten: Peptonbouillon, Meerschweinchenblutbouillon, Traubenzuckerbouillon, Haferextrakt, Weizenkleister, Althaea-Schleim usw. In ca. 200 Proben wurden hierbei Milzbrandbacillen so gut wie niemals zur Sporenbildung gebracht. Ganz vereinzelte Ausnahmen waren durch unvermeidliche Fehlerquellen veranlaßt. Auch Gärtner (1903) bestätigt, daß bei Anaërobiose Sporenbildung ausbleibt.

Neben dem Sauerstoff ist es die Temperatur, die, wie bereits von Koch hervorgehoben, auf den Verlauf der Sporenbildung einen entscheidenden Einfluß ausübt. Die Untersuchungen von Weil (1899) haben ergeben, daß Sporenbildung bei 37° und 31° innerhalb 16 Stunden erfolgt und beendet ist, bei 24° in 36 Stunden, bei 18° in 50 Stunden, während bei 12° der Erfolg meist ein unsicherer bleibt. Schreiber will bei 12° zwar noch kümmerliches Wachstum, aber schon unter 14° niemals Sporenbildung beobachtet haben. Kitt und Baumgarten behaupten sogar, daß unter 18° nur noch ganz ausnahmsweise Sporenbildung erfolge. Auch für die Sporenbildung gibt es ein gewisses Optimum der Temperatur. Von R. Koch wurde als günstigste Temperatur eine solche von 20—25° bezeichnet; nach Baumgarten und Kitt liegt das Temperaturoptimum für Sporenbildung bei etwa 30°, nach Günther bei 28°, von anderer Seite (Schreiber) ist 34° als günstigste Temperatur angegeben worden, und ich selbst möchte auf Grund vielfacher Beobachtungen diese Mitteilungen dahin bestätigen, daß in der Tat die beste Sporenausbeute erhalten zu werden pflegt, wenn man die Milzbrandkulturen nicht bei eigentlicher Brutwärme, sondern bei etwas niedrigeren Temperaturen züchtet. Bei 32 bis 35° sind die Ergebnisse bessere als bei 37—38°.

Was endlich die Beschaffenheit des Nährsubstrates anlangt, so ist neben der gekochten Kartoffelscheibe vor allem ein peptonfreier Agar der Sporenbildung günstig (Buchner). Nach Behring (1889) wird durch Zusatz von Kalkwasser (0,05-proz.) und Calciumchlorid (1:200) zur Bouillon die Sporulation befördert. In Glaskörperflüssigkeit und Kammerwasser von Rindern und Kaninchen kommt es zu besonders üppiger Sporenentwickelung (Koch, Behring). Eine zweckmäßige Methode zur Erzielung möglichst sporenreichen Materials besteht nach Turrò (1891) ferner in dem Aufgießen von Bouillonaufschwemmungen auf Agarplatten. Auch ich selbst habe bei dieser Art der Züchtung ausgezeichnete Erfahrungen gemacht und kann sie für den angedeuteten Zweck sehr empfehlen. Auf Gips, in Form von Stäbchen oder Blöckchen, die mit Bouillon getränkt werden, findet nach Forster eine ungewöhnlich rasche und üppige Sporenbildung statt. (Vgl. auch Marxer und Jacobsthal & Pfersdorff). Auf der anderen Seite pflegen weniger zweckmäßige Nährsubstrate, die an sich schon dem Wachstum der Milzbrand-

bakterien nicht sonderlich günstig sind, die Sporenbildung zurückzuhalten und zu beeinträchtigen. Es sei in diesem Zusammenhange auf die später noch genauer zu besprechende Tatsache hingewiesen, daß im defibrinierten Blut und im flüssigen Blutserum eine Sporenbildung des Milzbrandbacillus nur schwer zu erzielen ist.

Ueber die Bedeutung des Phänomens der Sporulation ist man auch für den besonderen Fall des Milzbrandes noch zu keinem ganz sicheren Urteil gelangt. Tatsache ist lediglich, daß Sporen erst dann aufzutreten pflegen, wenn die Milzbrandkultur den Höhepunkt ihrer Entwickelung erreicht oder bereits überschritten hat (BEHRING). Nach BUCHNER soll der Milzbrandbacillus sich in dem Augenblick zur Sporenbildung anschicken, wo er nach einem Stadium üppiger Entwickelung in eine Art des Hungerzustandes versetzt wird, und es sollen daher die Sporen in den gewöhnlichen Kulturen entstehen, sobald sich unter dem Einfluß des Wachstums eine Erschöpfung der Nährstoffe geltend macht. Daß unter dauernd ungünstigen Ernährungsverhältnissen eine Sporulation sehr erschwert ist oder überhaupt nicht zustande zu kommen pflegt, ist sicherlich zutreffend und von den verschiedensten Seiten experimentell bestätigt worden (LEHMANN 1890, OSBORNE). Daß andererseits auch eine ununterbrochene und dauernde Züchtung in nährstoffreichen Kulturmedien meist nicht zur Sporenbildung führt, ist durch SCHREIBER gleichfalls wahrscheinlich gemacht. Es ist eben nach BUCHNER der plötzliche Uebergang von günstigen in ungünstige Lebens- und Ernährungsbedingungen das entscheidende Moment für das Einsetzen der Sporenbildung. In Bestätigung dieser Auffassung konnte BUCHNER z. B. auch konstatieren, daß eine Uebertragung der üppig entwickelten Milzbrandbakterien aus Bouillonkulturen in physiologische Kochsalzlösung, destilliertes Wasser usw. alsbald das Auftreten reichlicher Sporen zur Folge hat. Will man sich, wie das von verschiedenen Seiten geschehen ist (SCHREIBER u. a.), der BUCHNERschen Anschauung über die Bedingungen der Sporulation anschließen, so wird man auf der anderen Seite nicht vergessen dürfen, daß gewisse Tatsachen hiermit doch nicht ohne weiteres in Einklang stehen, zum wenigsten aber noch der Aufklärung bedürfen. Hierzu zählt vor allen Dingen die Beobachtung, daß Milzbrandbacillen auf alten Milzbrandnährböden, z. B. auf keimfreien Filtraten älterer Milzbrandbouillonkulturen, in denen die frühere Generation bereits Sporen gebildet hatte, von neuem zur Entwickelung und selbst Sporulation gebracht werden können. Wenn wir ferner annehmen dürfen, daß, wie R. KOCH bei seinen ersten Beobachtungen im Humor aqueus des Rindes konstatiert zu haben glaubt und KROMPECHER späterhin in Agarkulturen bemerkt haben will, Milzbrandsporen in einem und demselben Nährmedium zunächst entstehen und später wieder zur Stäbchenform auskeimen, so kann dies der BUCHNERschen Theorie kaum zur Stütze gereichen. Nach GÄRTNER stellen die Sporen sowohl eine Frucht- als eine Dauerform dar; sie bilden sich, wenn die Milzbrandbacillen gut, doch nicht übermäßig genährt sind, aber auch dann, wenn die Art gefährdet ist.

Was die Art und Weise anbelangt, in der sich die Sporenbildung der Milzbrandbacillen vollzieht, so macht sich zunächst eine Trübung des ursprünglich durchsichtigen homogenen Protoplasmas der Bakterienzelle bemerkbar. Die Stäbchen weisen eine feine Granulation auf und gewinnen ein gleichsam „gepudertes“ Aussehen (BUTTERSACK). Das Vorstadium der eigentlichen Sporenbildung ist dann durch das Auftreten einer größeren Anzahl von stark lichtbrechenden Körnchen im Inneren des Bakterienleibes charakterisiert, die nach den Untersuchungen von BUNGE als echte sporogene Granula, d. h. als Anfangsformen der Sporen aufzufassen und von den sogenannten metachromatischen Granula, wie wir sie mit Hilfe der BABES-ERNSTschen Körnchenfärbung auch bei Milzbrandbacillen darstellen können, wohl zu unterscheiden sind. Ebenso haben sie wahrscheinlich mit den bei Anwendung der ROMANOWSKYschen Färbung durch ZETTNOW in der Bakterienzelle nachgewiesenen Chromatinkörnern nichts zu tun. Die sporogenen Granula der Milzbrandbacillen, wie übrigens auch anderer sporenbildender Arten, lassen sich im Gegensatz zu den übrigen Körnungen bei Behandlung mit kochendem Methylenblau ohne weiteres färben und geben nach BUNGE damit schon ihre Beziehungen zu den eigentlichen Sporenelementen zu erkennen. Später ist es KROMPECHER gelungen, im Innern der Milzbrandbacillen außer den bisher bekannten und eben erwähnten Körnchenarten noch eine weitere nachzuweisen, die sich mit Karbolmethylenblau metachromatisch intensiv hellrot färbt, den BUNGEschen Granula vielleicht nahesteht, durch er-

hebliche Resistenz gegen Hitze ausgezeichnet ist und daher nach Krompechers Ansicht gleichfalls Beziehungen zur Sporenbildung haben dürfte. Durch Preisz ist der Zusammenhang weiter geklärt und über die Beziehungen der Bungeschen Granula zu den metachromatischen Körnchen Krompechers Aufschluß gebracht worden. Preisz unterscheidet die säurefeste Substanz, die nach Behandlung der Präparate mit kochendem Karbolfuchsin und Schwefelsäure in Form roter Körnchen erscheint, und die am besten mit Karbolmethylenblau darstellbaren metachromatischen Körnchen. Die säurefesten Granula sind nach Preisz identisch mit den Bungeschen Körperchen, haben ihre Bildungsstelle im axial gelegenen Plasmazentrum des Milzbrandstäbchens und stehen in inniger Beziehung zur Sporulation, in dem Sinne, daß die säurefeste Substanz als Reservestoff, keinesfalls aber förmlich, zum Aufbau der Spore verwendet wird. Sie besteht wahrscheinlich aus einem fettartigen Körper. Die säurefesten Körperchen weisen jedoch fast niemals einheitliche Beschaffenheit auf, sondern enthalten eingelagert die metachromatische Substanz (Krompechers Körnchen).

Während man früher annahm, daß durch einfache Verschmelzung der sporogenen Körner schließlich die fertige Spore entstände, haben die eingehenden Untersuchungen von Nakanishi und Ascoli (1901) zu einem etwas abweichenden Ergebnis geführt. Es gewinnt hiernach den Anschein, als ob die sporogenen Körner durch eine Vereinigung und Verschmelzung nicht nur untereinander, sondern auch gleichzeitig mit gewissen Bestandteilen der kernhaltigen Substanz der Bakterienzelle zur Entstehung der fertigen Sporen führen. Ja, Ascoli vertritt sogar die Anschauung, daß die verschiedenen als sporogene Körner beschriebenen Granulationen gleichsam als Degenerations- und Alterserscheinungen des zur Sporulation schreitenden Milzbrandbacillus aufzufassen seien, die unabhängig von den wahren Sporen existierten und mit den letzteren überhaupt in keinem direkten Zusammenhange ständen. Auch Preisz bestreitet, daß die Sporen einfach aus dem Heranwachsen oder Zusammenfließen präformierter Körnchen hervorgehen. Nach seinen Beobachtungen vollzieht sich die Sporenbildung so, daß vornehmlich die Rindenschicht des Plasmas und ein chromatisches Körnchen (Zellkern) daran beteiligt sind, und zwar stets an einem Pol der Zelle. Hier gewinnt zunächst die Rindenschicht an Färbbarkeit, bildet gegen den übrigen Teil der Zelle eine Scheidewand und schließt einen Zellkern ein. Damit ist die Sporenanlage gegeben. Durch Vergrößerung, Abnahme der Färbbarkeit, Verlust des Kerns und Ablösung von der Mutterzelle charakterisiert sich die Umwandlung dieser Anlage zur Vorspore. Aus dem zentralen Teil der Vorspore wird der Körper der fertigen Spore, aus dem peripherischen Teil die Sporenhülle.

Durch mikrochemische Studien ist Ruzicka zu der Anschauung gelangt, daß es sich bei der Sporenbildung um eine Umwandlung des Chromatins in eine chemisch verschiedene, körnchenförmig auftretende Substanz handelt; die Sporenbildung soll gewissermaßen das Wachstum des Chromatins regulieren und ein Uebermaß an Chromatin verhindern. Die unter gewissen Bedingungen, namentlich bei Züchtung auf Glyzerinagar, in Milzbrandkulturen auftretenden „sporoiden Kugeln" sind trotz großer Aehnlichkeit mit echten Sporen von diesen letzteren nach Ruzicka doch sicher durch ihr verschiedenes färberisches Verhalten zu unterscheiden.

Ueber die Bedeutung anderer, mehrfach beschriebener Körnungen, die bei dem Studium der feineren Struktur der Milzbrandbacillen aufgedeckt wurden, sowie über den Zusammenhang dieser Gebilde mit den bisher besprochenen Granulaformen und mit der Sporulation über-

haupt läßt sich ein bestimmtes Urteil kaum abgeben. Dietrich & Liebermeister beobachteten im Innern der Stäbchen glänzende Körnchen, die sie nach gewissen chemischen Reaktionen anfänglich als Sauerstoffüberträger deuteten; Ottolenghi (1904) konnte durch vitale Färbung mit Neutralrot gewisse Teile des Milzbrandbacillus in Form von Körnchen, sowie unregelmäßig gestalteten Schollen, Blöckchen und Fäden differenzieren; nach A. Meyer, Grimme, Eisenberg (1909) u. a. handelt es sich bei den erwähnten Körnchen wahrscheinlich um Fetttröpfchen, eine Ansicht, der sich auch Dietrich später im wesentlichen anschloß. Das Vorkommen von Fett war schon früher von Sata angegeben. Mit Hilfe der Silberimprägnierung lassen sich ebenfalls Körnchen nachweisen (Yamamoto).

Jeder Bacillus bildet stets nur eine Spore, die in der Mitte des Stäbchens ihren Platz hat. Dadurch, daß der Rest der Bakterienzelle allmählich und ungleichmäßig zugrunde geht, kann es unter Umständen den Anschein erwecken, als rücke die Spore mehr an das eine oder andere Ende, doch beruht dies auf Täuschung.

Die Milzbrandsporen stellen hellglänzende Gebilde dar, die sich für das geübte Auge durch ihre Form von sehr vielen anderen ähnlichen Bakteriensporen unterscheiden lassen. Sie sind von eiförmiger Gestalt und nähern sich der Kugelform mehr als dies bei vielen anderen, meist länglicher gearteten Sporen der Fall ist. Sie besitzen eine sehr derbe Membran, nach den Untersuchungen von Nakanishi sogar wahrscheinlich eine doppelte Sporenhaut. Die innere, stark entwickelte Sporenhülle (Endosporium) soll dabei nur an den Polen von der äußeren zarten Hülle (Ectosporium) abstehen und so einen halbmondförmigen Zwischenraum entstehen lassen. Ilkewicz gibt an, daß es ihm gelungen sei, mit Hilfe einer besonderen Osmiumbehandlung (Modifikation einer von Kolossow, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr., Bd. 9, 1892, angegebenen Methode) in den Sporen je ein bis zwei schwarze Körnchen zur Darstellung zu bringen, die er als Sporenkerne auffassen möchte. Ihrer chemischen Zusammensetzung nach sollen die Sporen mehr Fettsubstanzen und mehr stickstoffhaltige Körper enthalten als die Milzbrandfäden, und zwar die Sporen ca. 77,75 Proz. Eiweiß, die Fäden nur 42,5 Proz. Eiweiß (Dyrmont).

Die Färbung der Sporen kann mit Hilfe der hierfür gebräuchlichen Methoden vorgenommen werden. Man behandelt die Präparate mit Anilinwasserfuchsin oder Karbolfuchsin, unter starkem Erwärmen, 2—3 Minuten, entfärbt in Alkohol und benutzt zur Gegenfärbung Methylenblau. Indessen bereitet die Anwendung dieser Methode gerade bei der Darstellung der Milzbrandsporen nicht selten gewisse Schwierigkeiten, so daß man sich oft vergebens bemüht. Novy rät daher, nach der Fuchsinfärbung und Entfärbung in Alkohol zunächst in Wasser mikroskopisch den Erfolg zu prüfen und bei ungenügendem Resultat nochmals den Farbstoff einwirken zu lassen. Canon modifizierte die Methode derart, daß er das auf Objektträgern ausgestrichene und fixierte Material ganz ähnlich wie bei der Tuberkelbacillenfärbung behandelt: 4- bis 5maliges Aufbringen frischer Karbolfuchsinlösung und Aufkochen, Gegenfärbung mit 25-proz. Schwefelsäure-Methylenblaulösung (1—2 Minuten).

Auch die übrigen Methoden der Sporenfärbung sind mehr oder minder brauchbar (s. Bd. I, S. 346).

Nach Möller färbt man Milzbrandsporen in folgender Weise. Das lufttrockene Präparat wird in der Flamme oder 2 Minuten in absolutem Alkohol fixiert und dann zur Entziehung des Fettes in Chloroform gebracht. Hierauf erfolgt Abspülen mit Wasser und Behandlung mit 5-proz. Chromsäure, 2 Minuten, dann wieder gründliches Abspülen. Zur Färbung des so behandelten Präparates dient Karbolfuchsin, das ca. 1 Minute unter Erwärmen und einmaligem Aufkochen einwirken muß. Entfärbung in 5-proz. Schwefelsäure, Abspülen, Gegen-

färbung mit Methylenblau oder Malachitgrün. Foth (1892) findet die Möllersche Methode einfach und zuverlässig, konnte anstatt der Chromsäure Wasserstoffsuperoxyd (2,7 Proz.) mit Vorteil benutzen.

Gut scheint sich zur Färbung der Milzbrandsporen das Verfahren von Aujeszky (1898) zu eignen. Das lufttrockene (nicht fixierte) Präparat wird mit der bestrichenen Seite auf eine im Porzellanschälchen zum Kochen erhitzte $^1/_2$-proz. Salzsäure aufgelegt und so 3—4 Minuten belassen. Dann folgt Abspülen mit Wasser, Trocknen, Fixieren, Färbung mit Ziehlscher Lösung oder Anilinwasserfuchsin, unter wiederholtem Erwärmen, bis dreimal Dämpfe aufsteigen. Man läßt dann 1—2 Minuten abkühlen und entfärbt mit 4—5-proz. Schwefelsäure. Gegenfärbung mit Methylenblau oder Malachitgrün, 1—2 Minuten.

Waldmann empfiehlt Behandeln des Präparates (Objektträgerausstrich) mit 0,2-proz. wässeriger Methylenblaulösung, die mit Kalilauge (0,01 Proz.) versetzt wird, unter Aufkochen, 1—2 Minuten. Hierauf Abspülen mit Wasser und Gegenfärbung mit verdünntem Karbolfuchsin.

Als eine ganz ausgezeichnete und empfehlenswerte Methode, die bei der Färbung der Milzbrandsporen eigentlich niemals im Stiche läßt und fast ausnahmslos günstige Resultate liefert, ist das A. Kleinsche Verfahren zu nennen. Man stellt sich hierbei eine Aufschwemmung des sporenhaltigen Materials in physiologischer Kochsalzlösung her und mischt diese, etwa 1—2 ccm, im Uhrschälchen mit dem gleichen Quantum einer filtrierten Ziehlschen Karbolfuchsinlösung. Die Mischung wird nun erwärmt, bis Dämpfe aufsteigen, ca. 6 Minuten, worauf man mit der Platinöse ein kleines Tröpfchen der Flüssigkeit entnimmt und auf dem Deckglase ausbreitet. Man läßt das Präparat lufttrocken werden und fixiert zweimal in der Flamme. Entfärbung in 1-proz. Schwefelsäure, wenige Sekunden (1—2), Abspülen in Wasser, Nachfärbung mit verdünnter Methylenblaulösung, ohne Erwärmen, 3—4 Minuten. Als eine zweckmäßige, wenn auch nur geringfügige Modifikation des Kleinschen Verfahrens sei erwähnt, daß man die Mischung von Sporenaufschwemmung und Fuchsinlösung im Reagenzglase herstellen und einfach über der Gasflamme erwärmen kann. Die Sporenfärbung vollzieht sich hierbei gewöhnlich noch etwas rascher und intensiver, ohne daß im übrigen Form und Färbbarkeit der Bakterienfäden geschädigt würden (Fig. 10).

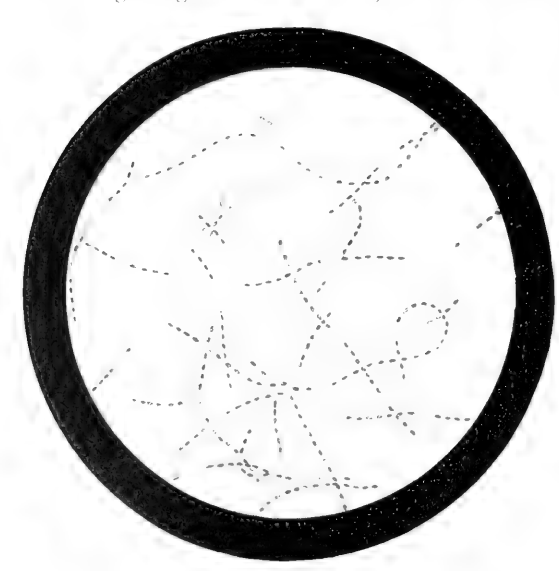


Fig. 10. Milzbrandbacillen (Agar) mit Sporen. Sporenfärbung nach A. Klein. Vergr. 600-fach.

2. Sporenkeimung.

Werden Milzbrandsporen in geeignete Nährsubstrate übertragen und unter günstigen Entwickelungsbedingungen gehalten, so keimen sie allmählich wieder zu Stäbchen aus. Nach R. Koch wächst dabei die Sporenhülle zu einem langgezogenen, eiförmigen oder walzenförmigen Körper aus, während die an den einen Pol rückende Spore selbst allmählich mehr und mehr an Glanz verliert, schließlich zerfällt und verschwindet. de Bary beschreibt den Vorgang so, daß die Spore an Glanz einbüßen und größer werden solle, bis allmählich

die Sporenhaut einfach verquillt. Weitere Untersuchungen von PRAZMOWSKY zeigten indessen, daß diese Beobachtungen sich lediglich auf das Anfangsstadium der Sporenkeimung erstrecken, diese letztere selbst aber noch nicht in der richtigen Weise erklären. PRAZMOWSKY stellte fest, daß nach einigen Stunden aus der vergrößerten Spore durch ein polares Loch der Bacillus heraustritt und die Sporenhaut abwirft, eine Beobachtung, wie sie durch die späteren eingehenden Untersuchungen von GRETHE im wesentlichen bestätigt werden konnte. GRETHE fand, daß bei 35—37° in etwa $^3/_4$—$1^1/_2$ Stunden die Auskeimung der Milzbrandsporen sich vollzieht. Dabei nehmen die Sporen unter Verlust ihres Glanzes zunächst völlige Kugelgestalt an, um sich alsdann wieder in der Längsrichtung zu strecken und in diesem Stadium eine große Aehnlichkeit mit jungen Milzbrandstäbchen an den Tag zu legen. Nur pflegen die Enden etwas mehr abgerundet zu erscheinen. Dann schlüpft der Bacillus an dem einen Ende in der Längsachse heraus und streift die Sporenhülle ab, die nun direkt hinter dem Bacillus liegt. PREISZ (1904), der den Vorgang mittels vitaler Färbung verfolgte, gelangte zu ähnlichen Beobachtungen. NAKANISHI will neben dieser „polaren" auch in selteneren Fällen eine „äquatoriale" Auskeimung der Milzbrandsporen beobachtet haben. Versuche von WEIL (1901) haben zu dem bemerkenswerten Ergebnis geführt, daß bei der Uebertragung in geeignetes Nährmaterial und Gewährung günstiger Entwickelungsbedingungen innerhalb bestimmter, mit der Temperatur wechselnder Zeit doch immer nur ein Teil der ausgesäten Sporen zur Auskeimung schreitet. Dieser Prozeß beginnt nach WEILS Ermittelungen bei 37 und 30° in der Regel nach etwa 8 Stunden, bei 24° nach 16 Stunden, bei 18° nach 70 Stunden, bei 12° unregelmäßig, kann aber bei 7°, ja mitunter anscheinend sogar bei 0° noch erfolgen.

3. Asporogene Stämme.

Durch LEHMANN (1887) wurde zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß gewisse Milzbrandstämme auch unter sonst ausreichenden Bedingungen niemals Sporen bilden. Er konstatierte diese Tatsache für eine Reihe von Kulturen, die sämtlich Abkömmlinge einer seit Jahren im Laboratorium in Gelatine fortgezüchteten Milzbrandkultur waren und auf Kartoffeln im Inneren der Fäden nur glänzende Körnchen, niemals aber echte Sporen zustandekommen ließen. Eine Umwandlung dieser zufällig gewonnenen asporogenen Rasse in die typische, sporenbildende Art gelang nicht. *Eine Verminderung der Virulenz war nicht nachzuweisen.*

BEHRING (1889) suchte dann diese Frage weiter zu klären und auf experimentellem Wege asporogene Milzbrandstämme zu erzeugen. Das Verfahren, dessen sich BEHRING für seine Zwecke bediente, bestand in der Züchtung der Kulturen in Gelatine, die mit geringen Mengen verschiedener antibakterieller Substanzen versetzt war (Salzsäure, Natronlauge, Rosolsäure, Lackmustinktur, Safranin, Malachitgrün usw.). Nach 2 Monaten konnten in Salzsäuregelatine (1-proz. Normalsäure), bzw. in Rosolsäuregelatine (Zusatz bis zu starker Rotfärbung) zwei asporogene Stämme gewonnen werden. Obwohl im allgemeinen von den gewöhnlichen typischen Milzbrandkulturen kaum unterschieden, zeigten die so erhaltenen asporogenen Rassen doch auf Agar rasch Degenerationsformen und starben in der Regel nach wenigen Wochen (3—4) ab. v. BEHRING ist daher geneigt, in der Asporogenität der Milzbrandkulturen das Zeichen eines degenerativen Prozesses zu erblicken, aber, wie er ausdrücklich betont, *ohne Aenderung der Morphologie und der Infektiosität.*

Roux (1890) bediente sich zur Erzeugung asporogener Milzbrandstämme eines etwas anderen Verfahrens. Die ursprünglich von ihm und Chamberland bei ihren Abschwächungsversuchen empfohlene Methode, die in der Züchtung der Kulturen in einer mit Kaliumbichromat (1:2000) versetzten Nährbouillon bestand, wurde später in folgender Weise verbessert. Eine Anzahl von Bouillonröhrchen wird mit Phenollösung versetzt, im Verhältnis von 2:10000 bis 20:10000, und nun mit Milzbrand geimpft. In der Phenolbouillon von der Konzentration 2:10000 bis 6:10000 findet gewöhnlich noch Sporenbildung statt, während in den Röhrchen mit stärkster Konzentration (20:10000) Wachstum überhaupt ausbleibt. In den dazwischen gelegenen Phenolverdünnungen, die ein Wachstum noch gestatten, kommt es in der Regel nicht zur Entstehung von Sporen. Kulturen, die in der eben beschriebenen Weise nach 8—10-tägigem Wachstum gewonnen werden, sollen nach Roux dauernd die Fähigkeit der Sporenbildung eingebüßt haben und sich damit als echte asporogene Rassen darstellen. Die Virulenz dieser Stämme ist unverändert. Nur wenn eine längere Züchtung als 8—10 Tage in der Phenolbouillon stattgefunden hat, macht sich auch eine Abnahme der pathogenen Wirksamkeit bemerkbar. Auf dem Wege der Tierpassage bei Tauben und Kaninchen kann eine Steigerung der Virulenz, aber keine Rückkehr der Sporulation erzielt werden.

Noch über eine Reihe anderer Methoden zur Gewinnung asporogener Stämme wird berichtet, die sich ebenfalls dahin charakterisieren lassen, daß man bei der Züchtung der Kulturen gewisse entwickelungsschädigende Einflüsse zur Geltung bringt. So fand Bormans, daß Kultivierung der Bakterien in Schaf-, Kalb- und Pferdeserum für den angedeuteten Zweck mit Erfolg benutzt werden kann, wenn man regelmäßige Uebertragungen in kurzen Zwischenräumen von Serum zu Serum ausführt. Phisalix (1892 und 1893), sowie Surmont & Arnould konnten sporenbildende Kulturen durch längere Züchtung bei 42° in eine asporogene Varietät umbilden. Indessen zeigte der so gewonnene asporogene Milzbrand Neigung zur Rückkehr der Sporulation, namentlich, wie Phisalix feststellte, bei Züchtung in Bouillon mit Zusatz von frischem Meerschweinchenblut. Vor allen Dingen aber machen die letztgenannten Forscher darauf aufmerksam, daß gleichzeitig mit der Asporogenität sich auch mehr oder minder ausgesprochene Abnahme der Virulenz einzustellen pflegte, insofern als die Kulturen für Meerschweinchen und Mäuse nur noch unvollkommene Pathogenität besaßen. Auch ergibt sich aus den Angaben von Phisalix ohne Zweifel, daß seine asporogenen Milzbrandstämme Zeichen weitgehender Degeneration und alle diejenigen Veränderungen aufwiesen, wie wir sie gerade als ein charakteristisches, wenn auch nicht konstantes Zeichen abgeschwächter Kulturen, in Form von Bildung längerer Fäden, Aufquellung der Hüllen, Zerfall, schlechter Färbbarkeit usw. noch kennen lernen werden. In gleichem Sinne spricht wohl die Angabe Momonts, daß asporogene Milzbrandkulturen weniger widerstandsfähig sind (gegen Austrocknung), als die gewöhnlichen Stämme.

Ebenso fand Pfersdorff den nach der Rouxschen Methode gewonnenen asporogenen Milzbrand degeneriert und abgeschwächt. Die Frage ist dann neuerdings nochmals eingehend von Baudet geprüft worden, mit dem Ergebnis, daß bei der Untersuchung von 18 Milzbrandstämmen und bei Anwendung der verschiedenen Methoden überhaupt nur in 4 Fällen asporogene Kulturen erhalten wurden. Durch Züchtung in karbolisierter Bouillon (Roux) gelang es, 2 virulente Milzbrandstämme und 1 Kultur des II. Vaccin asporogen zu machen, durch Zusatz von Diaphtherin (Oxychinaseptol) nur 1 Kultur des II. Vaccin. Die erhaltenen asporogenen Stämme bewahrten diese Eigenschaft bei weiterer Züchtung und trotz mehrfacher Tierpassagen, waren aber nur noch für Mäuse pathogen. Ich kann aus eigener Erfahrung hinzufügen, daß die von mir selbst hergestellten oder aus anderen Laboratorien bezogenen asporogenen Milzbrandkulturen niemals volle Virulenz zeigten.

Es kann kaum wunderbar erscheinen, wenn die degenerativen Veränderungen der Bakterien, wie sie sich unter dem Einfluß schädigender Mittel in den Kulturen vollziehen und schließlich in dem Verluste der sporenbildenden Kraft zum Ausdruck gelangen, auch die tierpathogene Wirksamkeit in Mitleidenschaft ziehen. Höchstens das Gegenteil müßte uns überraschen, und, wenn man z. B. nach v. Behring in dem Ausbleiben der Sporenbildung lediglich „eine partielle Schädigung der physiologischen bzw. morphologischen Eigen-

schaften des Milzbrandes" erblicken und also annehmen wollte, daß unbeschadet der Virulenz einer Kultur die Sporenbildung dauernd unterdrückt werden kann, und wenn LEHMANN, sowie ROUX über ganz analoge Beobachtungen berichten, so stehen dem die widersprechenden Angaben aller anderen Autoren entgegen. Jedenfalls dürfte wohl die Frage, ob es tatsächlich echte asporogene Milzbrandrassen gibt, sei es unter natürlichen Verhältnissen entstanden oder aber künstlich erzeugt, die über volle Pathogenität verfügen, genau so wie die sporenbildenden Arten, nach den jetzt vorliegenden Erfahrungen zum mindesten zweifelhaft sein.

Auf einen wichtigen Punkt sei hierbei die Aufmerksamkeit gelenkt. Schon SURMONT & ARNOULD, HEIM (1894) u. a. betonen mit Nachdruck die großen Schwierigkeiten, die sich ihnen bei der Gewinnung der asporogenen Stämme mit Hilfe der verschiedenen Methoden ergeben haben, eine Aeußerung, der Verf. auf Grund eigener Beobachtungen durchaus beipflichten muß. Nur die ROUXsche Methode soll nach SURMONT & ARNOULD einigermaßen zuverlässige Resultate liefern, was freilich nach BAUDET auch nicht ganz zutrifft. Es kommt aber, wie jeder Bakteriologe gewiß oft genug schon erfahren hat, gar nicht selten vor, daß Milzbrandkulturen plötzlich hinsichtlich der Sporenbildung versagen, ohne daß eine Ursache hierfür irgendwie nachgewiesen werden könnte. So bemüht man sich unter Umständen tagelang vergeblich, Sporenbildung zu erzielen, bis plötzlich wieder, aus ebenso unbekannten Ursachen, höchstens vielleicht bei Benutzung eines neuen, im übrigen aber in genau der gleichen Weise hergestellten Nährbodens Sporen in der gewünschten Weise gebildet werden. Durch diese Erscheinung des vorübergehenden unaufgeklärten Ausbleibens der Sporulation bei gewöhnlichen sporenbildenden Milzbrandstämmen kann eine asporogene Varietät vorgetäuscht werden, die dann natürlich auch über volle Virulenz verfügt. Es ist das Verdienst von EISENBERG, hier neuerdings wertvolle Aufschlüsse gebracht zu haben. Durch exakte, systematische Untersuchungen konnte EISENBERG (1912) feststellen, daß in Laboratoriumsstämmen des Milzbrandbacillus zwei Rassen von verschiedener „biologischer Dignität" oft nebeneinander vorkommen, eine sporogene und eine asporogene, die ihre Eigenschaften in weiteren Generationen konstant erhalten. Aehnliche Wahrnehmungen hatte schon PREISZ gemacht. Daneben sollen einheitliche Stämme, die nur einen asporogenen oder sporogenen Typus enthalten, sehr selten sein. Durch Erhitzen auf 70—90 ^{0} läßt sich nach EISENBERG aus den Milzbrandmischkulturen eine Auslese der sporogenen, durch häufiges Ueberimpfen junger Kulturen eine Auslese der asporogenen Rasse durchführen. Eine Umwandlung der reinen sporogenen Rasse in die asporogene Varietät konnte EISENBERG aber fernerhin durch Züchtung der Bakterien auf Glyzerinagar, weniger sicher auf Traubenzuckeragar, nach 5—20maliger Passage erzielen. Die Bedeutung dieser Feststellungen dürfte darin liegen, daß sie einmal das Vorkommen und die Entstehung asporogener Milzbrandrassen unter natürlichen Verhältnissen bestätigen, dann aber auch die Bedingungen, unter denen dies der Fall, dem Verständnis näher führen. Aehnliche Beobachtungen anderer Autoren, wie namentlich PREISZ, SELTER, BAERTHLEIN erfahren hierdurch eine weitere Aufklärung und Ergänzung. Das Wesentliche ist eben, um dies nochmals zu betonen,

daß asporogene Milzbrandstämme auf natürlichem Wege aus sporogenen Rassen hervorgehen können, und zwar offenbar unter dem Einfluß gewisser unbekannter und unbeabsichtigter geringfügiger Schädigungen, die der Nährboden ausübt und die in Glyzerin- und Traubenzuckeragar sich besonders rasch geltend machen; aus Mischkulturen kann unter Umständen auf dem Wege der Auslese eine reine asporogene Rasse entstehen. Der asporogene Charakter der Kulturen bleibt nach Eisenberg selbst nach vielfachen Tierpassagen (8—11, bei Meerschweinchen) konstant erhalten. Gleichzeitig wird aber von Eisenberg betont, daß viele asporogene Kulturen nur mangelhafte Virulenz besitzen, was Verf. für einige, ihm freundlichst überlassene Stämme bestätigen kann. Von Interesse ist bei diesem Stande unserer Kenntnisse auch eine neuere Mitteilung M. Müllers, der aus einer an Milzbrand eingegangenen Kuh direkt einen asporogenen Milzbrandstamm gewann; die Virulenz des Stammes für Versuchstiere ging allmählich völlig verloren.

D. Resistenz der Milzbrandbacillen und Milzbrandsporen gegenüber schädigenden Einflüssen.

Während Milzbrandkeime in Stäbchenform nur einen wenig höheren Resistenzgrad zeigen, als er auch manchen anderen sporenfreien Bakterienarten eigen ist, sind Milzbrandsporen durch hohe Widerstandsfähigkeit ausgezeichnet. Man hielt sie in früheren Zeiten für die dauerhaftesten Bakterienformen. Heute wissen wir, daß dies nicht zutreffend ist, daß vielmehr von gewissen saprophytischen Arten aus der Gruppe der Kartoffelbacillen noch weit resistentere Sporen gebildet werden können. Immerhin stellen unter den pathogenen Keimen die Milzbrandsporen die widerstandsfähigsten Gebilde dar und haben daher seit jeher gewissermaßen als das vorgeschriebene Testobjekt für alle Desinfektionsprüfungen gedient. Sie werden entweder in Form von Emulsionen oder aber zweckmäßiger an Seidenfäden angetrocknet der Einwirkung des Desinfektionsmittels ausgesetzt. Die Sporen sind in dieser letzteren Form außerordentlich haltbar und können noch nach 10—12 Jahren (Aiello & Drago) und selbst 17 Jahren (Busson) lebensfähig und virulent befunden werden. In alten Gelatinekulturen fand Székely Milzbrandsporen sogar noch nach 18½ Jahren lebensfähig.

Herstellung der Milzbrandsporenfäden: Man benutzt als Ausgangsmaterial am besten eine Kartoffel- oder auch Agarkultur, auf der üppige Sporenbildung eingetreten ist. Hiervon wird eine dichte, milchig trübe Aufschwemmung in sterilisiertem Wasser bereitet und diese nunmehr mit einer größeren Anzahl von sterilisierten Seidenfäden (1—2 cm lang) beschickt. Nachdem die Fäden Gelegenheit gehabt haben, sich gründlich mit der Flüssigkeit zu imprägnieren (etwa 10—15 Minuten), werden sie auf steriler Unterlage, wozu sich der Boden einer sterilisierten Petrischale gut eignet, zum Trocknen ausgebreitet. Es ist dabei darauf zu achten, daß die Fäden wohl getrennt voneinander zu liegen kommen und möglichst rasch getrocknet werden, um ein nachträgliches Auskeimen der Sporen unter allen Umständen zu verhüten. Die Trocknung erfolgt am zweckmäßigsten im Exsikkator oder im Brutschrank, unter leichter Oeffnung des Deckels der Petrischale.

Die Widerstandsfähigkeit der Milzbrandsporen unterliegt sehr erheblichen Schwankungen. Es ist das Verdienst von v. Esmarch (1888), wohl zuerst auf die Bedeutung der Herkunft der Sporen und auf die diesbezüglichen Differenzen verschiedener Milz-

brandrassen die Aufmerksamkeit gelenkt zu haben. So erklärt es sich, wenn beispielsweise die Angaben über die bakterizide Wirkung der Karbolsäure auf Milzbrandsporen so außerordentlich divergieren. R. Koch (1881) fand Milzbrandsporen in 5-proz. Karbolsäure nach 2 Tagen abgetötet, Guttmann dagegen nach 37 Tagen, C. Fraenkel (1889) sogar nach 40 Tagen noch lebend, v. Esmarch selbst einige Proben nach 4 Tagen abgetötet, andere wiederum, von einem anderen Milzbrandstamme gewonnen, nach 40 Tagen noch entwickelungsfähig. Auch der Dampfdesinfektion widerstanden nach v. Esmarchs Ermittelungen die einzelnen Sporenproben, je nach ihrer Abstammung, verschieden lange Zeiten, die zwischen 3 und 12 Minuten schwankten. Daß ferner bei einem und demselben Sporenmaterial, d. h. Abkömmlingen des gleichen Stammes, die einzelnen Sporenindividuen sich durch ihre Widerstandsfähigkeit recht erheblich unterscheiden können, ist von mehreren Seiten hervorgehoben worden (Geppert 1891, Krönig & Paul). Das Alter der Sporen, im besonderen der an Seidenfäden zur Antrocknung gebrachten, spielt insofern eine Rolle, als sich zunächst innerhalb der ersten Zeit (ca. 24 Stunden) eine ausgesprochene Resistenzsteigerung bemerkbar macht (C. Fraenkel, Krönig & Paul, Otsuki). Den so einmal erlangten Resistenzgrad scheinen die Sporen dann allerdings gleichsam als Rasseneigentümlichkeit zu bewahren, eine zuerst von C. Fraenkel festgestellte Tatsache, die durch die Untersuchungen von Otsuki erneute Bestätigung erfahren hat. Die hiermit in einem gewissen Widerspruch stehende Angabe von Krönig & Paul, daß sich bei den angetrockneten Milzbrandsporen nach anfänglicher Resistenzzunahme bis zu einem gewissen Maximum eine spätere kontinuierliche Abnahme der Widerstandsfähigkeit bemerkbar mache, konnte durch Otsuki bei Aufbewahrung der Proben bis zu 120 Tagen nicht bestätigt werden. Uebrigens erwähnen Krönig & Paul selbst, daß die Resistenz der Milzbrandsporen im Eisschrank (ca. 7°) nahezu konstant erhalten bleibt. Otsuki vermochte aber ferner, gestützt auf umfangreiche experimentelle Prüfungen, den Nachweis zu erbringen, daß die Beschaffenheit der Objekte, an denen die Milzbrandsporen angetrocknet sind, deren Widerstandsfähigkeit in nicht unbeträchtlichem Maße beeinflußt. So sind die an porenreichen Substanzen (Seide, Wolle, Filtrierpapier, Baumwolle usw.) haftenden Sporen weniger leicht der Vernichtung zugänglich als das an glatten Gegenständen (Glasperlen, Granaten usw.) angetrocknete Material. Die ältere Feststellung Gepperts, daß Milzbrandsporenemulsionen sich in der Regel gegenüber Desinfizientien weit resistenter verhalten als Sporenseidenfäden, sei in diesem Zusammenhange gleichfalls erwähnt. Aehnliche Resultate erhielt auch Zirolia.

Von mancher Seite hat man der Temperatur, bei der die Sporenbildung erfolgte, eine gewisse Bedeutung für die Resistenz der entstandenen Sporen beimessen wollen, doch lassen die bisher vorliegenden, einander stark widersprechenden Angaben ein klares Urteil nicht zu. So will z. B. Frankland konstatiert haben, daß die bei 18—20° gebildeten Sporen widerstandsfähiger seien als die bei 35 bis 38° erhaltenen, während Weil (1899) gerade umgekehrt die von einer Temperatur von 37° stammenden Sporen widerstandsfähiger fand als die von 31°, 24° oder 18°, und Otsuki Unterschiede überhaupt nicht feststellen konnte. Daß endlich auch Art und Zusammensetzung des Nährsubstrates nicht nur für die Widerstandsfähig-

keit der vegetativen Formen, sondern auch für die der Milzbrandsporen in Betracht zu ziehen ist, wurde bereits durch v. Esmarch hervorgehoben.

Wenn wir hiernach die einzelnen Mittel und Methoden kurz ins Auge fassen, so werden wir dieser Verhältnisse eingedenk sein müssen und die für die Widerstandsfähigkeit der Milzbrandbacillen und Milzbrandsporen gemachten Feststellungen — wenigstens soweit physikalische und chemische Schädigungen in Betracht kommen — einfach als Durchschnittswerte, etwa für Keime von mittlerer Resistenz, ansehen dürfen.

1. Physikalische Schädigungen.

Milzbrandbacillen werden durch Erhitzen auf 55° nach Roux & Chamberland (1888) erst nach 40 Minuten abgetötet, durch Erhitzen auf 50 bis 55° in frischem Milzbrandblut nach einer Stunde (Momont). Im getrockneten Milzbrandblut erfolgt Abtötung bei Erhitzen auf ca. 100° sogar erst nach 2 Stunden (Momont). Sporenfreie Bouillonkulturen gehen nach Erwärmen auf 65° in $5^1/_2$ Minuten, bei 75° in 3 Minuten, bei 80° in einer Minute zugrunde (Weil, 1899). Nach Eisenberg (1908) besitzen die verschiedenen Individuen einer und derselben Kultur keine ganz gleichmäßige Thermoresistenz.

Milzbrandsporen sterben bei Einwirkung heißer Luft von 140° erst nach 3 Stunden ab (R. Koch & Wolffhügel). Wasserdampf von 95° tötet Milzbrandsporen innerhalb 10 Minuten (Koch, Gaffky & Löffler, 1881), im strömenden Wasserdampf von 100° gehen sie gewöhnlich nach 1—3 Minuten zugrunde; eine längere Resistenz ist selten. Formaldehyd-Wasserdampf im partiellen Vakuum wirkt bei ca. 60° nach etwa $^1/_2$ Stunde abtötend. In siedendem Wasser fand Geppert (1890) Milzbrandsporen nach 5 Minuten noch entwickelungsfähig.

Auf der anderen Seite scheint nach einzelnen Beobachtungen auch eine stark erniedrigte Temperatur auf Milzbrandkulturen einen nachteiligen Einfluß auszuüben. Weil (1899) will festgestellt haben, daß von 6—8° abwärts nach gewisser Zeit Entwickelungsfähigkeit und Virulenz der Milzbrandkulturen leiden. Klepzoff sah bei einer durchschnittlichen Kälte (Rußland) von —24° Milzbrandbacillen nach 12 Tagen, bei —10,6° nach 24 Tagen zugrunde gehen. Pictet & Joung konnten durch Temperaturen von —130° Milzbrandbacillen in wenigen Stunden abtöten, während andererseits bei starker Kälteeinwirkung in flüssiger Luft (—180°) Sporen und sporenfreie Bakterien durch Ravenel (1899) und Belli nach 3, bzw. 15 Stunden noch lebend gefunden wurden.

Daß Milzbrandsporen gegenüber der Trocknung ganz außerordentlich resistent sind, ist schon aus den früher erörterten Verhältnissen ersichtlich. Die aus jahrelang getrockneten Milzbrandsporen (Seidenfäden) wieder neu gezüchteten Stämme zeigen mitunter atypische Wachstumseigentümlichkeiten (Scagliosi). Das Verhalten der Milzbrandbacillen ist durch Momont in umfassenden und vielfach variierten Experimenten studiert worden. Es ergab sich hierbei, daß Milzbrandbacillen in Kaninchenblut, das auf Glas zur Antrocknung gebracht war, bei Zimmertemperatur (16—22°) unter Luftzutritt nach 57 Tagen, im Vakuum nach 48 Tagen abstarben, während bei 33° nach 45, bzw. 50 Tagen Abtötung erfolgte. An Seidenfäden getrocknete Milzbrandbacillen gingen im Vakuum bei Zimmertemperatur nach 70 Tagen zugrunde.

Hoher Druck von 15—20 Atm. wirkt schädigend und bringt Kulturen bei 35° rasch zum Absterben (Wossnessensky).

Daß das Licht, im besonderen die Sonnenbestrahlung, auch für den Milzbrand einen exquisit schädlichen Faktor darstellt und merkwürdigerweise die Sporen leichter ihrer Keimfähigkeit beraubt, als die sporenfreien Bacillen, ist zuerst durch Arloing (1886) festgestellt, dann durch Roux (1887) bestätigt worden, der namentlich zeigte, daß hier die Mitwirkung des Sauerstoffes der Luft von größter Bedeutung ist. Roux fand nämlich, daß sterile Nährbouillon, längere Zeit der Sonnenbestrahlung bei Luftzutritt ausgesetzt, desinfizierende Eigenschaften erwarb, während in einer in gleicher Weise, aber unter Luftabschluß behandelten Nährbouillon die später eingebrachten Sporen sich ungestört entwickeln konnten. Im Einklang hiermit steht die von Momont mitgeteilte Beobachtung, daß Bouillonkulturen bei Luftzutritt durch das Sonnenlicht nach $2^1/_2$ Stunden

abgetötet werden, im Vakuum dagegen noch nach 50-stündiger Einwirkung lebensfähig bleiben. Im getrockneten Blut gehen Milzbrandbacillen, wie MOMONT weiter fand, unter dem Einfluß der Sonnenbestrahlung (Temperatur 25—35°), je nach Dicke der Schicht, Luftzutritt usw. nach $6^1/_2$—15 Stunden zugrunde. Getrocknete Bouillonkulturen starben am Lichte bei Luftzutritt nach 5, im Vakuum nach $6^1/_2$ Stunden ab. Sporen widerstanden der Belichtung mehr als 100 Stunden. Nach NEUMARK gehen Milzbrandsporen und Milzbrandbacillen, auf Agarplatten ausgesät, bei Sonnenbestrahlung nach 20—30 Minuten zugrunde, wobei die Sporen nur eine wenig höhere Resistenz zeigen. Diffuses Tageslicht wirkt bei gleicher Versuchsanordnung äußerst schwach und tötet Bacillen bisweilen nach ca. 11 Std., Sporen aber noch nicht innerhalb 2 Tagen. Aus den Versuchen von WARD ergibt sich ferner, daß es wesentlich der blauviolette Teil des Sonnenspektrums ist, der auf Milzbrandbacillen und Milzbrandsporen bakterizid wirkt, eine Angabe, die durch DIEUDONNÉ (1894) bestätigt und dahin ergänzt wurde, daß hierdurch im Nährboden (Agar- und Gelatineplatten) H_2O_2 zur Entstehung gelangt. Gegenüber dem elektrischen Licht fand JANSEN Sporen 3—4mal resistenter als die vegetativen Formen; ultraviolette Strahlen wirkten auf Sporen und Bacillen etwa ebenso stark.

Der galvanische Strom von 200—300 M.-A. tötet Milzbrandsporen nach halb- bis einstündiger Einwirkung (PROCHOWNIK & SPÄTH). Röntgenstrahlen blieben nach einer Einwirkung von 60 Minuten bis zu 3 Stunden 5 Minuten in den Versuchen von BLAISE & SAMBUC ohne Einfluß auf Lebensfähigkeit und Virulenz von Milzbrandkulturen, während RIEDER nach 1—3-stündiger Einwirkung in sorgfältig durchgeführten Experimenten die auf Agarplatte ausgesäten Milzbrandkeime mit Sicherheit abgetötet fand.

2. Chemische Schädigungen.

Die Angaben über die Wirkung des Sublimats auf Milzbrandsporen gehen aus den früher angeführten Gründen ziemlich weit auseinander. Nach C. FRAENKEL (1889) gehen in $^1/_2$-prom. Sublimatlösung Sporen in 40 Minuten zugrunde, in 1-prom. Lösung, sowie in $^1/_2$-prom. Salzsäuresublimat nach 20 Minuten. GEPPERT (1889) fand dagegen Sporen, die 2—3 Stunden in Sublimat gelegen hatten, noch nicht sicher abgetötet, benutzte allerdings Milzbrandsporenemulsion, nicht Sporenseidenfäden. 1-proz. Sublimatlösung tötet nach GEPPERT in 6—12 Min. Auch nach HEIDER ist Sublimat in 1-prom. Lösung innerhalb 2 Stunden noch unwirksam; Erwärmen der Flüssigkeit auf 55° gibt keinen viel besseren Erfolg. In der Verdünnung von 1 : 10000 ist Sublimat für Milzbrand entwickelungshemmend (BEHRING, 1889). Argentum nitr. soll nach v. BEHRING bei 1 : 25000 ein Wachstum nicht mehr zulassen, HEIDER fand die Wirksamkeit dagegen weit geringer und selbst in 1-proz. Lösung nach 54 Stunden noch keine Abtötung der Sporen. Erwärmte Lösungen (55°) von Silbernitrat (1-proz.) sind nach 2 Stunden, solche von Chlorzink (5-proz.) und Kupfervitriol (5-proz.) nach $2^1/_2$, bzw. $6^1/_2$ Stunden für Abtötung von Milzbrandsporen unzureichend (HEIDER). Einige metallische Kolloide (Silber, Kobalt, Quecksilber) töten Milzbrandbacillen stark ab (TORRACA).

In 1-proz. Karbollösung mit Kochsalzzusatz (24 Proz.) sah SCHEURLEN (1895) Milzbrandsporen in spätestens 3 Tagen zugrunde gehen, RÖMER in 1-proz. Karbollösung mit Zusatz von Kochsalz (11,8 Proz.), Natriumsulfat (14,2 Proz.), Natriumnitrat (17,0 Proz.) usw. nach 6—7 Tagen. PANE (1890) fand, daß Karbolsäure (5-proz.) bei Erwärmung auf 37° Milzbrandsporen nach 2—3 Stunden abtötet, bei 9—10° dagegen noch nach 10 Tagen unverändert läßt. Bei 55° tötet 5-proz. Karbolsäure Milzbrandsporen in 1—2 Stunden, bei 75° in 3 Minuten (HEIDER). Lysol (5-proz. Lösung) tötet Milzbrandsporen nach 7 Stunden (FOTH, 1891), Kreolin, in 10-proz. Lösung, sporenfreie Bacillen in 10—20 Minuten, während Milzbrandsporen selbst durch 60-proz. Lösung in ihrer Entwickelungsfähigkeit nicht beeinträchtigt werden (SIRENA & ALESSI, 1891, a). Selbst nach 35 Tagen vermag Kreolin (rein) Milzbrandsporen nicht abzutöten (HÜNERMANN). Kresolseifenlösung des deutschen Arzneibuchs (5 Proz.) wirkt nach 1 Stunde auf Milzbrandsporen noch nicht abtötend. Thymol (2-prom.) läßt Milzbrandsporen nach 7-täg. Einwirkung bei 34° noch lebend (PANE). In Chlorwasser (0,2-proz.) gehen Milzbrandsporen in ca. 15 Sekunden zugrunde (GEPPERT). Antiformin (5—10-proz.) bringt Milzbrandbacillen und Milzbrandsporen binnen kurzem vollständig zur Auflösung. Wasserstoffsuperoxyd tötet Milzbrandsporen bei 26—28° in 15 Minuten (PANE). Ozon er-

weist sich gegenüber Milzbrandsporen als ziemlich wirkungslos (Ohlmüller). Formalin soll Milzbrandsporen in 1-proz. Lösung nach 2 Stunden, in 2—5-proz. Lösung nach 1 Stunde, in 10—20-proz. Lösung nach 10 Minuten töten (Hammer & Feitler). Unverdünntes Formalin (40-proz. Formaldehyd) tötet Milzbrandsporen nach 1—5 Minuten ab. In Verdünnung 1:20000 wirkt Formaldehyd in Bouillonkulturen entwickelungshemmend (Aronson). Durch Salzsäure (1,5—3-proz.) werden Milzbrandbacillen nach 48 Stunden abgetötet, während Milzbrandsporen in 2-proz. Salzsäure nach 24-stündiger Einwirkung noch unbeeinflußt bleiben (Drymont). Kalkmilch (20-proz. und 50-proz.) tötet Milzbrandbacillen nach 24 Stunden, Sporen dagegen nach 48-stündiger Einwirkung noch nicht (de Giaxa). Zusatz von Chlorkalk (0,1-proz.) zu Bouillonkulturen läßt sporenfreie Bacillen schon in 1 Minute absterben, während bei Sporen, selbst in stärkerer Konzentration (5-proz. Chlorkalklösung) Abtötung je nach Resistenz erst in $^1/_2$—$4^1/_2$ Stunden erfolgt (Nissen, 1890). Durch Einpöckeln gehen Milzbrandbacillen im Fleisch nach länger als 14 Tagen (Peuch), bei einem Salzgehalt von ca. 7—10 Proz. nach 4 Wochen zugrunde; Sporen werden durch Einpökeln nicht beeinflußt (Abel). Auch Kochsalzlösung wirkt schon in schwacher Konzentration schädigend auf Milzbrandbacillen. Die bei dem Gerbeprozeß zur Anwendung gelangenden Lösungen, wie Kalkäscher (Aetzkalk und Ammoniak), Quebracho-Brühe usw. töten Milzbrandsporen nach vielen Tagen noch nicht ab (Kessler).

Versuche wie sie durch v. Behring (1887), Löte u. v. a. angestellt worden sind, die Desinfektionskraft gewisser chemischer Substanzen gegenüber Milzbrand auch innerhalb des Tierkörpers zur Geltung zu bringen, gehören nach unseren heutigen Anschauungen in das Gebiet der resistenzsteigernden Eingriffe.

3. Biologische Schädigungen.

a) Antagonistische Bakterien.

Der Milzbrandbacillus wird durch Berührung mit einer Reihe anderer Bakterienarten ungünstig beeinflußt und in seiner Entwickelung behindert oder völlig unterdrückt. Als Hauptantagonist ist der Bacillus pyocyaneus bekannt, der in flüssigen wie auf festen Substraten seine milzbrandfeindlichen Eigenschaften äußert (Charrin & Guignard, Bouchard, Emmerich, Woodhead & Wood). In Mischkulturen in Bouillon entwickelt sich lediglich der Bac. pyocyaneus, während die Milzbrandkeime absterben. Führt man über die Oberfläche einer Agar- oder besser Gelatineplatte eine Reihe von parallelen Impfstrichen, und zwar abwechselnd von Milzbrand und Pyocyaneus, so entwickeln sich lediglich die letzteren. Ein ähnliches Resultat wird erhalten, wenn man die beiden Bakterien in Form von Kreuzstrichen aussät, indem hierbei an den Kreuzungspunkten die Milzbrandkulturen steril bleiben (Blagovetschevski). Die entwickelungshemmende Wirkung des Bac. pyocyaneus ist, wie sich hieraus bereits ergibt, auf die Produktion eines löslichen Stoffes zurückzuführen, mit dessen Studium sich bekanntlich Emmerich und seine Mitarbeiter (Löw, Korschun, Saida) in eingehenden Untersuchungen beschäftigt haben. Das von ihnen aus Kulturen des Bac. pyocyaneus dargestellte bakteriolytische Enzym, die Pyocyanase, löst im Reagenzglase Milzbrandbacillen energisch auf und äußert auch im Tierkörper antibakterielle Eigenschaften, die mit Erfolg zur Heilung milzbrandinfizierter Tiere (Kaninchen) verwendet werden können. Auch Fortineau berichtet über Heilerfolge bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hammeln. Daß die antagonistischen Wirkungen, welche der Bac. pyocyaneus sowohl, wie eine Reihe noch weiter zu besprechender Bakterienarten innerhalb des Tierkörpers auf den Milzbrandbacillus ausüben, nicht einfach als eine direkte Bakterienschädigung aufzufassen, sondern höchstwahr-

scheinlich auf Einflüsse zurückzuführen sind, die mit der künstlich gesteigerten Resistenz des tierischen Organismus in engstem Zusammenhange stehen, möge an dieser Stelle nur kurz angedeutet werden. Es wird darauf bei späterer Gelegenheit zurückzukommen sein. Die Pyocyanase zeigt eine sehr beträchtliche Widerstandsfähigkeit und wird, wie Tavernari in Bestätigung der Emmerichschen Angaben fand, durch stärkeres Erhitzen (30 Minuten bei 100°) in ihrer bakteriolytischen Wirkung nur unbedeutend alteriert. Auch von anderer Seite (Dietrich, Klimoff, Vaerst, Krause) ist über bestätigende Ergebnisse berichtet worden, nur daß man die Bakterienauflösung durch Pyocyanase nicht als Enzymwirkung, vielmehr als Ausdruck osmotischer Veränderungen auffassen will (Dietrich).

Daß Streptokokken auf Milzbrandbacillen antagonistisch einwirken, ist gleichfalls durch Emmerich (1886), sowie Emmerich & di Mattei festgestellt worden. Die Milzbrandinfektion der Kaninchen ließ sich auch mit Streptokokken erfolgreich bekämpfen. In Mischkulturen auf Agar und Gelatine soll der Streptococcus das Wachstum des Milzbrandbacillus unterdrücken (Doehle), während umgekehrt nach Turrò (1891) Milzbrandkulturen das Wachstum von Streptokokken begünstigen.

Der Staphylococcus äußert seine antagonistischen Eigenschaften in vitro nur innerhalb enger Grenzen, in sehr ausgesprochener Weise dagegen im Tierkörper. Daß bei gleichzeitiger Anwesenheit von Staphylokokken die Milzbrandinfektion bei Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen) wesentlich milder verläuft und unter Umständen nicht zum Tode führt, ist durch Czaplewski (1889), Baumgarten, Beco, Frank (1889), Bergonzini u. a. übereinstimmend konstatiert worden. Nach Pane wirken alkoholische Extrakte aus Staphylokokken (auch Pneumokokken und Pyocyaneus) bakterizid auf Milzbrandbacillen.

Nach Buchner, v. Dungern und Pawlowsky erweist sich der Friedländersche Pneumoniebacillus bei Kaninchen als wirksamer Antagonist des Milzbrandbacillus. Auch der Pneumococcus soll nach Pane (1894) in künstlichen Kulturen, namentlich Bouillon, schädigend auf Milzbrandbacillen einwirken, während er sich nach Mühlmann in dieser Hinsicht indifferent verhält. Auf sterilisierter Cholerabouillon pflegt, wie Zagari fand, der Milzbrandbacillus kümmerlich zu wachsen und eine Abschwächung seiner Virulenz zu erfahren, um so stärker, je älter die Cholerakulturen gewesen, während Sirotinin auf „Choleragelatine“ ein ebenso gutes Wachstum des Milzbrandbacillus konstatierte, wie auf gewöhnlicher Nährgelatine. Bakterien der Geflügelcholera sind indifferent; Milzbrand und Geflügelcholera entwickeln sich in Kultur und Tierkörper nebeneinander ohne jede Wechselwirkung (Gram). Auf Typhusgelatine ist die Entwickelung des Milzbrandbacillus etwas behindert (Sirotinin). Als weitere Antagonisten sind zu nennen: Bac. fluorescens liq. (Olitzky), Bac. prodigiosus (Pawlowsky, Roger 1895), Bac. phosphorescens (Freudenreich). Auch die eigenen Stoffwechselprodukte des Milzbrandbacillus können unter Umständen entwickelungshemmende Eigenschaften besitzen. Malfitano will aus Milzbrandkulturen eine durch Erhitzen auf 65° zerstörbare Substanz, „Protease“, gewonnen haben, die Milzbrandbacillen im Reagenzglase zur Auflösung bringt und somit autobakteriolytische Wirkung äußert. Demgegenüber sei hervorgehoben,

daß Freudenreich auf filtrierter Milzbrandbouillon, Sirotinin auf sterilisierter Milzbrandgelatine gutes Wachstum erhielten. Nach Hüppe & Wood bewährte sich ein milzbrandähnlicher Saprophyt im Tierkörper als Antagonist des Milzbrandbacillus.

Endlich wäre zu erwähnen, daß sporenfreie Milzbrandbacillen in nicht sterilisierter Milch der Konkurrenz der zahlreichen Milchbakterien innerhalb kurzer Zeit, nach ca. 24 Stunden, erliegen (Caro, Inghilleri), und daß auch gewisse Produkte der Fäulnisbakterien eine rasche Abtötung herbeiführen. Nach Kostjurin & Kraïnsky soll „Fäulnistoxin“, in Gestalt von filtrierten und bei 65° eingedickten Fäulnisextrakten aus gefaulter Fleischbrühe oder Fleischinfusen, schon in geringen Mengen von 0,1—1 Proz. Milzbrandkulturen ihrer Virulenz berauben. Ueber die Wirkung der Stalljauche vgl. S. 658.

b) Körpersäfte.

Die Körpersäfte, namentlich das Blutserum, verschiedener Tierarten stellen für den Milzbrandbacillus ein ungünstiges Nährsubstrat dar und wirken zum Teil abtötend. Es kommt dabei meist zu charakteristischen Formveränderungen, die sich durch Kontraktion des Protoplasmas, Abhebung von der Zellwand und Zertrennung in kleine, kugelige Abschnitte als plasmolytische Erscheinungen zu erkennen geben (Baumgarten 1899). Ob hierbei antibakterielle Stoffe, entsprechend der fast allgemeinen Annahme der Bakteriologen, die eigentliche Ursache sind, oder ob es sich nach der Anschauung der Baumgartenschen Schule wesentlich um osmotische Einflüsse handelt, möge an dieser Stelle unerörtert bleiben. Nur so viel sei schon hier kurz bemerkt, daß ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen der Empfänglichkeit einer Tierart und der bakteriziden Kraft seiner Körpersäfte nicht ohne weiteres nachweisbar ist (Lubarsch 1889, Rosatzin u. v. a.).

Besonders stark bakterizid wirkt Kaninchenserum, das nach Pane (1891) in der Menge von 1 ccm nahezu 8000 Milzbrandkeime abtötet. Es scheint, als enthielte das Kaninchenserum ein gerade den Milzbrandbakterien schädliches Agens, das bei Erwärmen auf 57° erst nach 24 Stunden zerstört wird (Wilde). Humor aqueus und Pericardialflüssigkeit von Kaninchen wirken nach Nuttall gleichfalls stark bakterizid, wogegen Manouélian den Humor aqueus des Kaninchens unwirksam fand.

Auch das Blutserum von weißen Ratten läßt Milzbrandbacillen nur schwer zur Entwickelung gelangen, und zwar, wie v. Behring (1888) annimmt, infolge seiner hohen Alkaleszenz. Es gelang v. Behring nämlich, durch Säurebehandlung der Tiere (2-proz. Oxalsäure subkutan) oder durch Chloroformnarkose Verminderung der Alkaleszenz des Blutes herbeizuführen und damit das Rattenserum in einen guten Nährboden für Milzbrandbacillen umzuwandeln. Danysz zeigte, daß durch andauernde Uebertragung in Rattenserum die Milzbrandbacillen allmählich an dieses Medium gewöhnt werden und darin gut gedeihen. Vgl. auch Pirenne, Horton. Hundeserum übt auf Milzbrandbacillen keine erheblichere Schädigung aus, ebensowenig Katzenserum (Bail). Das Blutserum von Rindern und Hammeln wirkt nur schwach entwickelungshemmend, desgleichen Hühner- und Taubenblut. Auch in dem Humor aqueus eines hochimmunisierten

Schafes fand MANOUÉLIAN keine milzbrandfeindliche Wirkung, so wenig wie bei normalen Hammeln. Nach SPONGARO fehlt das bakterizide Vermögen dem Taubenserum und -plasma, während das Blut stark bakterizid wirkt. Die exquisit milzbrandfeindlichen Eigenschaften, welche die Froschlymphe im Tierkörper äußert, sind im Reagenzglase nicht nachweisbar (PETRUSCHKY 1889).

In dem pleuritischen Exsudat des Menschen sah NUTTALL die Milzbrandbacillen rasch zugrunde gehen. Ganz allgemein soll arterielles Blut stärker bakterizid wirken als venöses (v. FODOR 1890). Das Sekret der Tränendrüsen höherer Säugetiere ist nach DE BONO & FRISCO für Milzbrandbacillen und Sporen völlig unwirksam. Tierischer Harn wirkt unter Umständen bakterizid (JAHN).

Glyzerin-Auszüge aus Kaninchenorganen enthalten hitzebeständige, durch 65° nicht zerstörbare Stoffe, die Milzbrandbacillen abtöten (CHRISTMAS, BITTER 1892), während gewöhnliche Kochsalzextrakte aus Milz von Hunden und Kaninchen, ebenso wie Thymusextrakte vom Kalbe, entgegen der Angabe von HANKIN (1890) durch BITTER als wirkungslos befunden wurden. LIVINGOOD sah auf Nährsubstraten, die aus wässerigen, durch Filtration keimfrei gemachten Organextrakten (Schweineleber, Schweinemilz, Ochsenleber, Schafmilz etc.) hergestellt wurden, entschiedene Wachstumshemmung. Die durch Aufkochen sterilisierten Organextrakte wirkten dagegen nicht mehr bakterienfeindlich. TURRÒ (1900 und 1902) stellte fest, daß frisch ausgepreßter Schilddrüsen-, Nieren- und Muskelsaft vom Schwein und Rind innerhalb 1—3 Tagen bei einer Temperatur von 35—38° mindestens 10 Proz. seines Gewichtes 1-tägiger Milzbrandkultur verdaut. Auch das Hühnerei, bzw. die Mischung des Weißen mit Dotter übt diese bakteriolytische Wirkung aus, wobei die Stäbchen die bekannten Erscheinungen der Plasmolyse aufweisen und bei Färbung nach GRAM den sauren Farbstoff (Eosin) aufnehmen. Im Magensaft von Hunden, Hammeln und Menschen gehen Milzbrandbacillen nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde zugrunde (STRAUS & WÜRTZ, KURLOW & WAGNER). Durch Trypsin und Pepsin werden Milzbrandbacillen bei Anwesenheit von Salzsäure verdaut (SIGWART). Rindergalle soll nach BERNABEI auf Milzbrandbacillen schädigend einwirken, wogegen SIEBER fand, daß Galle und gallensalzhaltige Nährböden, sowie Zusatz von Galle zu gewöhnlichen Nährsubstraten das Wachstum wenig beeinflussen. Nur im Tierkörper scheint die Galle nach SIEBER infektionswidrige Eigenschaften zu äußern.

E. Pathogenes Verhalten.

Der Milzbrand kann experimentell auf eine Reihe verschiedener Tierarten übertragen werden. Darunter sind auch solche der künstlichen Infektion zugänglich, die unter natürlichen Verhältnissen nicht erkranken. Reinkulturen des Milzbrandbacillus, Sporenfäden, Milzbrandblut, Gewebssäfte (Milzsaft) oder Organstückchen von Milzbrandtieren sind in gleicher Weise für diesen Zweck geeignet.

1. Empfänglichkeit der Tierarten.

Als hochempfänglich sind Meerschweinchen und weiße Mäuse zu bezeichnen; aber auch Kaninchen erliegen der Impfung ausnahmslos und prompt innerhalb der gewöhnlichen Zeit (24—42 Stun-

den), sofern es sich nur um hochvirulentes Milzbrandmaterial handelt (Baumgarten, Sobernheim). Die Empfänglichkeit der Ratten hat den Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gebildet (Löffler 1881, Metschnikoff 1890, v. Behring 1888, Hall u. v. a.). Ursprünglich als mehr oder weniger immun betrachtet, haben sie sich bei genauerer Prüfung als sehr wohl empfänglich herausgestellt, allerdings bei weitem nicht in dem Maße wie die eben genannten Tiere. Rassenunterschiede und Ernährungsverhältnisse sind bei ihnen von Bedeutung. Nach K. Müllers umfassenden Prüfungen überlebten von schwarzen Ratten 79,4 Proz. die Milzbrandimpfung, von weißen Ratten 14 Proz., von schwarz-weißen 23,4 Proz. und von grau-weißen 36,3 Proz. Impfung mit Milzstückchen frisch verendeter Meerschweinchen wirkte bei ihnen am sichersten. Frank (1890) sah weiße Ratten, denen Sporenseidenfäden in die Bauchhöhle gebracht wurden, regelmäßig zugrunde gehen. Der Tod tritt bei Ratten gewöhnlich erst am dritten Tage ein. Zwick beobachtete nach subkutaner Impfung, sowie nach Fütterung bei Ratten akuten, subakuten oder chronischen Verlauf, wobei die Tiere innerhalb 4—38 Tagen starben.

Rinder legen gegenüber der künstlichen Infektion eine Resistenz an den Tag, die zu ihrer ausgesprochenen Disposition für eine Spontanerkrankung in auffallendem Gegensatz steht. Selbst nach Verimpfung relativ großer Mengen virulentester Milzbrandkeime kommen die Tiere bisweilen mit dem Leben davon. Es scheint, als ob Kühe und Kälber besonders widerstandsfähig seien. Demgegenüber erweisen sich Schafe im Versuche genau so empfänglich, wie unter natürlichen Verhältnissen und gehen nach der Einverleibung geringster Virusmengen nach einem bis längstens zwei Tagen an Milzbrand zugrunde.

Weniger empfänglich sind Schweine. Ueber erfolgreiche Infektion von Schweinen durch subkutane Impfung berichten v. Rátz, Tschernogoroff u. a., während dabei gleichzeitig die Unempfänglichkeit der Tiere für Fütterung mit Bacillen oder sporenhaltigem Material betont wird. Nach v. Rátz scheinen Ferkel von 4 bis 6 Monaten sich resistenter zu verhalten als ältere Tiere, die ungarische Rasse resistenter als amerikanische und englische Schweine. Von anderer Seite (Crookshank, Trombitas) war früher mitgeteilt worden, daß Schweine auch für experimentellen Fütterungsmilzbrand empfänglich seien; Trombitas sah sogar nach Verfütterung von Fleisch einer milzbrandkranken Kuh sämtliche Versuchstiere (14 Schweine) binnen 6 Tagen an Milzbrand eingehen. Neuere Untersuchungen von Rodewald, Maag u. a. stellen fest, daß das Schwein gegen jede Art der künstlichen Milzbrandinfektion (subkutan, intraperitoneal, Sporenfütterung) eine sehr hochgradige natürliche Resistenz besitzt. Im Einklang hiermit steht die in jüngster Zeit vielfach beobachtete Tatsache, daß bei der Schlachtung von Schweinen, die völlig gesund schienen, als unerwarteter und anscheinend harmloser Befund eine eng lokalisierte Form des Milzbrandes (Drüsenmilzbrand etc.) angetroffen werden kann. Die Fütterung mit gewissen Nährpräparaten (Fischmehl) ruft, wie angenommen wird, diese lokalisierte, nicht tödliche Milzbrandinfektion hervor (vgl. S. 654). Hunde sind am sichersten durch intravenöse Injektion großer Bakterienmengen zu töten (Toussaint). Cadéac erzielte Erfolg durch intratracheale Impfung. Jedenfalls aber sind Hunde im allgemeinen doch weit empfänglicher als vielfach angenommen; die gewöhnlichen Mischrassen

gehen auch bei subkutaner Infektion meist ein (Bail 1902, Sanfelice 1902). Bujwid sah einen Fuchs nach Fütterung mit milzbrandigem Fleisch an Allgemeininfektion eingehen. Vgl. im übrigen bezüglich der Raubtiere S. 587.

Nach Ekkert gehen Renntiere nach der Impfung mit Milzbrand zugrunde. Loir fand, daß eine Anzahl australischer Säugetierarten, wie Känguruhratte, australische Katze, das große Känguruh und der australische Bär (Koala) für die subkutane Milzbrandimpfung höchst empfänglich sind und nach längstens 42 Stunden eingehen. Bei Fütterung war der Erfolg weniger sicher.

Vögel sind für Milzbrandimpfungen nur in sehr beschränktem Maße empfänglich. So gehen die in eine Hauttasche eingebrachten Milzbrandsporen, wie Weyl feststellen konnte, bei Hühnern nach 4, bei Tauben nach ca. 6 Tagen zugrunde, eine Tatsache, die Sacchi für Milzbrandbacillen in ganz analoger Weise bestätigt fand. Tauben können, wie die Untersuchungen von Oemler, Perroncito, Kitt (1886) u. a., dann aber namentlich von Czaplewski (1889 und 1892) gezeigt haben, noch am leichtesten infiziert werden. Besonders empfänglich erscheinen junge Individuen. Nach Salvioli & Spongaro geben Tauben bei künstlicher Infektion, in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen von Oemler, eine Sterblichkeit von etwa 31,5 Proz. Czaplewski fand nur eine solche von 18,2 Proz. Am sichersten gelingt nach Metschnikoff (1890) die Infektion der Tauben von der vorderen Augenkammer aus, während Fütterung in der Regel ohne Erfolg ist (Oemler, Feser). Hofherr sah 5 mit Sporen gefütterte Tauben sämtlich an Milzbrand eingehen. Noch unempfänglicher sind Hühner, Gänse, Sperlinge und Enten (Oemler, Kitt 1886). Bei Fütterungsversuchen gelang es Hofherr nur bei 2 von 20 Hühnern und bei 1 von 4 Enten Milzbrand zu erzeugen.

Frösche verhalten sich unter gewöhnlichen Verhältnissen gegenüber der experimentellen Milzbrandinfektion gänzlich refraktär, wie schon R. Koch bei seinen ersten Versuchen feststellen konnte. Die in den dorsalen Lymphsack der Tiere eingebrachten Sporen gelangen überhaupt nicht zur Auskeimung, während Milzbrandbacillen unter dem Einfluß der Körpersäfte sowohl, wie der phagocytären Elemente sehr rasch vernichtet werden*). Nur die künstlich an niedere Temperaturen gewöhnten Milzbrandkulturen sind nach den Ermittelungen von Dieudonné imstande, Frösche unter Umständen zu töten. Schnecken sind gegen Impfmilzbrand immun (Karlinski, Kowalevsky) und zeigen nur, bei 32° gehalten, eine gewisse Empfänglichkeit (Lode 1903). Fischel fand Kröten für Milzbrand sehr empfänglich, indem die geimpften Tiere sämtlich nach 2—6 Tagen starben; Galli-Valerio & Vourloud konnten diese Angabe nicht bestätigen und halten Kröten für genau so unempfänglich wie andere Kaltblüter. Goldfische sollen nach Pernice & Pollaci (1892) nach Milzbrandimpfung gelegentlich an typischer allgemeiner Infektion zugrunde gehen, und bei Seepferdchen (Hippocampus) führt, wie Sabrazès & Colombot fanden, subkutane und intraperitoneale

*) Der lebhafte Kampf um die Frage, ob „Phagocyten" oder „Alexine" die natürliche Immunität bedingen, ist seinerzeit gerade wesentlich mit Hilfe des Froschexperimentes beim Milzbrand geführt worden. Vergl. hierüber die einschlägigen Abschnitte in Bd. I (Hahn) und II (Metschnikoff).

Impfung nach 6—8 Tagen zum Tode. Catterina infizierte Tritonen erfolgreich mit frischer Milzbrandemulsion aus Meerschweinchenleber. Schildkröten sind refraktär (R. Koch).

2. Individuelle Resistenz der Versuchstiere.

Die Widerstandsfähigkeit des einzelnen Individuums gegenüber der experimentellen Milzbrandinfektion kann durch verschiedenartige Einflüsse in günstigem oder ungünstigem Sinne verändert werden.

Als **resistenzsteigernde** Momente sind zunächst, wie bereits früher erwähnt, viele der sogenannten antagonistischen Bakterienwirkungen zu betrachten. Aehnlich sind die Angaben zu beurteilen, welche von der günstigen Wirkung desinfizierender Substanzen (v. Behring 1887, Löte, Spissu, Uhland u. a.) innerhalb des Tierkörpers, von der Heilwirkung des Natr. bicarbon. (v. Fodor 1890), von erfolgreichen Terpentininjektionen (Fochier & Merieux) usw. berichten, ähnlich auch die Mitteilungen von Wooldridge, Hankin (1891) u. a., wonach Tieren durch Vorbehandlung mit Eiweißlösungen besonderer Art ein sehr erheblicher Impfschutz gegen Milzbrand verliehen werden kann. So will ferner Aujeszky (1898) bei Kaninchen durch Injektion von Milzemulsion gesunder Tiere in zahlreichen Versuchen eine erhöhte Resistenz bewirkt haben. Durch alkalische Extrakte aus Milz und Nieren erzielte Tusini sowohl resistenzsteigernde als auch umgekehrt resistenzvermindernde Wirkung. Nach Conradi (1901) üben die filtrierten, auf dem Wege der „Autolyse“ gewonnenen Organsäfte von Kalbsthymus und Stierhoden bei intravenöser Injektion auf Kaninchen eine resistenzsteigernde Wirkung aus, und auch Meerschweinchen, denen derartige Säfte, aus Rindermilz stammend, mit virulentem Milzbrand gemischt, intraperitoneal eingespritzt werden, überstehen diesen Eingriff. Aehnliches war früher durch Brieger, Kitasato & Wassermann konstatiert worden, denen es gelang, durch Thymusextrakte, die mit der Milz von Milzbrandtieren verrieben und dann 15 Minuten lang auf 70° erhitzt wurden, bei Mäusen und Meerschweinchen Resistenzsteigerung zu erzielen. Bemerkenswert ist, daß Bezzola demgegenüber zu abweichenden Resultaten gelangte und gerade umgekehrt eine verminderte Resistenz feststellte, wenn er Meerschweinchen eine Mischung von Milzbrandkultur und Leberextrakt (von Kaninchen oder Meerschweinchen) subkutan oder intraperitoneal injizierte. Es waren hier weit geringere Mengen des nicht sehr virulenten Stammes zur Tötung der Tiere hinreichend, als wenn die Bakterien einfach in Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurden. Durch die Extraktbeimischung werden nach Bezzola die Bakterien selbst kaum beeinflußt, die natürliche Resistenz des Tieres nur herabgesetzt. Eine durch Hetol (zimtsaures Natron) bei Kaninchen künstlich erzeugte Hyperleukocytose steigert nach Boehm die Resistenz gegen Milzbrand so gut wie gar nicht.

Durch besondere operative Eingriffe kann man lokal auf die Widerstandsfähigkeit der Tiere in günstigem Sinne einwirken. Die Durchschneidung des N. cruralis und N. ischiadicus bei Tauben an einem Bein zeigte sich bei Versuchen von Salvioli & Spongaro zwar zunächst ohne Einfluß, ließ aber später, ca. 40 Tage

nach der Operation, eine deutliche örtliche Resistenzsteigerung zutage treten, indem die subkutane Impfung an dem operierten Bein viel harmloser verlief als bei Kontrolltieren. Für die Durchschneidung des N. ischiadicus bei Kaninchen war früher bereits durch Dache & Malvoz Aehnliches gefunden worden. Die Durchschneidung des N. sympathicus oder der sensiblen Nerven bei Kaninchen übt demgegenüber, wie Frenkel feststellte, eine nennenswerte Wirkung auf den Verlauf der Milzbrandinfektion kaum aus.

Eine lokale Resistenzsteigerung kann ferner auf dem Wege venöser Stauung herbeigeführt werden (Noetzel 1900). Kaninchen, bei denen man am Ohr oder an einer Extremität durch Umschnürung Stauungshyperämie erzeugt, pflegen nach Lösung der Ligatur einer Milzbrandimpfung im Bereich des abgeschnürten Gliedes meist zu widerstehen. In dem Transsudat, das alle Gewebsmaschen reichlich erfüllt, sind die injizierten Milzbrandbacillen bereits nach 24 Stunden mikroskopisch oder kulturell nicht mehr nachweisbar. Auch in vitro äußern derartige Transsudate sehr beträchtliche bakterizide Wirkung.

Die Bedeutung der künstlichen **Verminderung der Resistenz** für den Verlauf der Milzbrandinfektion ist in zahlreichen Experimenten geprüft worden. Hierzu zählt zunächst die Beobachtung, daß durch sehr eingreifende und gewaltsame Aenderung der Körpertemperatur Tiere außerordentlich viel empfänglicher gemacht werden können. Hühner und Tauben*), welche in kühles Wasser längere Zeit eingetaucht gehalten werden, erliegen gewöhnlich einer Milzbrandinfektion rascher und sicherer als die Kontrolltiere (Pasteur, Joubert & Chamberland). Bedeutende Erniedrigung der Körpertemperatur durch Antipyrin soll nach K. Wagner bei Hühnern in der gleichen Weise wirken. Umgekehrt setzt bei Kaltblütern, nämlich Fröschen, eine Erhöhung der Körperwärme, wie zuerst Gibier und Metschnikoff (1884) zeigten, die natürliche Widerstandsfähigkeit so stark herab, daß die von Natur refraktären Tiere nunmehr erfolgreich mit Milzbrand infiziert werden können. Die eingespritzten Bakterien vermehren sich, auch Sporen keimen aus, und führen sehr rasch eine Allgemeininfektion herbei. Die Angabe der eben genannten Forscher, daß Frösche, die z. B. im Brutschranke gehalten werden, regelmäßig einer Milzbrandimpfung erliegen, ist späterhin von vielen Seiten (Petruschky 1888, Lubarsch 1888, Fahrenholtz, Trapeznikoff u. a.) bestätigt worden; es kann aber wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß hier, ebenso wie bei den in kühles Wasser getauchten Hühnern und Tauben, nicht einfach die der Entwickelung der Bakterien günstigere Temperatur, vielmehr der an sich schwer schädigende Eingriff die wahre Schuld trägt. Es ist diese Anschauung mit entschiedenstem Nachdruck namentlich durch Lubarsch vertreten worden, der zeigen konnte, daß Frösche bei längerem Aufenthalte im Brutschranke sehr häufig auch ohne nachfolgende Infektion zugrunde gehen.

Daß Erkältung Tiere für Milzbrand empfänglicher macht, wird von Phisalix (1897) auf Grund einer Beobachtung angenommen, wonach in einer Menagerie zwei Raubtiere, nämlich ein Panther und ein

*) Die normale Körpertemperatur der Tiere beträgt ca. 42° und sollte nach Pasteur die Ursache für deren geringe Empfänglichkeit sein.

Tiger, die von Bronchitis befallen waren, an Milzbrand eingingen. Durch Lode ist dann das Moment der Erkältung genauer studiert und gezeigt worden, daß entfiederte Hühner und geschorene Ratten einer für Kontrolltiere unwirksamen Milzbrandinfektion leicht erliegen. Noch deutlicher trat diese Wirkung zutage, wenn die so vorbehandelten Tiere gewisse Zeit der abkühlenden Wirkung eines starken Luftstromes ausgesetzt wurden.

Der Einfluß der Ermüdung ist durch Charrin & Roger in der Weise studiert worden, daß sie Ratten in einer rotierenden Trommel stundenlang laufen ließen und nun zeigten, daß derartige Individuen viel sicherer und rascher einer Milzbrandimpfung erlagen als die Kontrolltiere, ja selbst mittels abgeschwächter Kulturen getötet werden konnten. Zugochsen scheinen durch angestrengte Feldarbeit eine erhebliche Herabsetzung ihrer Resistenz zu erfahren.

Die Art der Ernährung kann auf den Verlauf der Infektion von Einfluß sein, insofern als Feser und K. Müller Ratten nach Brotfütterung für Milzbrand weit empfänglicher fanden, als die auf Fleischkost gesetzten Tiere. Im Einklang hiermit dürfte vielleicht die Tatsache stehen, daß ganz allgemein fleischfressende Tiere (Raubtiere, Hunde, Katzen usw.) sich gegen Milzbrand resistenter verhalten als Pflanzenfresser.

Canalis & Morpurgo machten durch Hungern Tauben und Hühner für Milzbrand besonders empfänglich, während bei weißen Ratten das gleiche Verfahren versagte. Sacchi bestätigte diese Ergebnisse bei Tauben, die er mit sporenfreiem Material (Meerschweinchenmilz) infizierte. Harris fand dagegen, daß bei Mäusen durch Hungern eine größere Empfänglichkeit für Sporenfütterung nicht zu erreichen ist. Pernice & Alessi zeigten, daß Hunde, Hühner und Tauben durch Durst (Wasserentziehung) für Milzbrand sehr empfänglich werden. Nach Kutschuk gelingt es, auch Dohlen und noch besser Sperlinge durch Hungern, Dursten, Frieren usw. der Milzbrandinfektion zugänglicher zu machen.

Nach Rostowzew scheint Gravidität die Resistenz herabzusetzen. Drei gravide Frauen, die an Milzbrand (Pustula maligna) erkrankt waren, starben, während bei drei anderen, in gleicher Weise infizierten, aber nicht graviden weiblichen Personen die Krankheit zur Genesung führte.

Durch Lichtbestrahlung mit Hilfe einer 50-kerzigen Glühlampe erhöhte v. Drigalski die Empfänglichkeit von Mäusen für Milzbrand.

Die Entfernung der Milz wirkt ungünstig auf den Verlauf der Milzbrandinfektion. So konnte Bardach entmilzte Hunde viel leichter töten als normale, indem von 25 Tieren 19 einer intravenösen Injektion erlagen, von der gleichen Zahl unbehandelter Kontrollhunde aber nur 5. Auch bei Kaninchen sprachen die Ergebnisse in dem gleichen Sinne; von 35 Tieren, denen die Milz entfernt worden war, gingen 26 bei intravenöser Impfung mit dem für Kontrolltiere völlig unwirksamen I. Vaccin ohne weiteres zugrunde. Melnikow-Raswedenkow gelangte bei Kaninchen zu ähnlichen Resultaten, während von anderer Seite eine höhere Empfänglichkeit der entmilzten Tiere (Kaninchen und Meerschweinchen) nicht konstatiert werden konnte (v. Kurlow, Martinotti & Barbacci). Sirena (1909) will sogar gefunden haben, daß entmilzte Meerschweinchen und Kaninchen einer

Milzbrandinfektion besser widerstehen als normale Tiere. Nach Sanquirico erhöht Blutentziehung bei Hunden nicht deren Empfänglichkeit für Milzbrand. Daß Tiere (Tauben), denen man eine ganze Großhirnhemisphäre exstirpiert, leichter an Milzbrand zugrunde gehen, ist durch London, sowie Salvioli & Spongaro in besonderen Versuchen erwiesen worden, aber auch wohl ohnedies einleuchtend. Wie namentlich die letztgenannten beiden Forscher dartun konnten, gelingt es übrigens, die resistenzvermindernde Wirkung dieser schwer eingreifenden Operation zu paralysieren, wenn man nachträglich für geeignete künstliche Ernährung der operierten Individuen sorgt. Es können dann, wie sich zeigte, Tauben selbst nach totaler Exstirpation des Großhirns eine Milzbrandimpfung ebensogut überstehen wie normale Tiere. Durchschneidung des Rückenmarkes bei Tauben bewirkt Verminderung der Resistenz. Die Tiere sterben nach der Impfung mit starkem Oedem an der Impfstelle (Sawtschenko 1891). Entfernung einer Niere soll nach Bonardi auf Empfänglichkeit der Tiere und Verlauf der Infektion ohne nennenswerten Einfluß sein, während Pernice & Pollaci (1893) bei Hunden nach Erschwerung der Harnsekretion doch höhere Empfänglichkeit konstatierten.

Die stark resistenzwidrige Eigenschaft des Alkohols ist durch Deléarde, namentlich aber durch die sehr gründlichen Untersuchungen von Laitinen in das hellste Licht gerückt worden. Der letztere konnte zeigen, daß durch längere Darreichung größerer oder kleinerer Alkoholgaben Hunde, Hühner und Tauben eine nicht unerhebliche, weit über die Norm gesteigerte Empfänglichkeit für die Impfung mit virulenten Milzbrandkulturen erwarben, und daß auch Kaninchen und Meerschweinchen bei gleicher Art der Vorbehandlung der Infektion mit Milzbrandvaccins weit zugänglicher wurden als die Kontrolltiere. Auch Goldberg fand sowohl bei akuter, wie nach chronischer Alkoholintoxikation die Resistenz der Tauben gegen Milzbrand stark erniedrigt. Zagari & Innocente wollen bei alkoholbehandelten, wie übrigens auch bei angestrengten, hungernden usw. Tieren einen Parallelismus zwischen Herabsetzung der Empfänglichkeit und verminderter Alkaleszenz des Blutes konstatiert haben. Frösche sind durch Curare, Hunde durch Choralhydrat und Alkohol für Milzbrand empfänglicher zu machen (Platania). Cadéac fand, daß durch vorhergehende Sublimatinjektion (0,5 mg pro Kilo Körpergewicht) die Milzbrandresistenz von Hunden herabgesetzt wird. Calamida bestätigt diese Angabe, betont aber, daß bei Hühnern eine gleiche Wirkung des Sublimats nicht zu konstatieren ist. Nach intravenöser Injektion von Chloralhydrat will Simoncini bei Kaninchen sogar vom Darm aus durch Milzbrandbacillen sichere Infektion erreicht haben. Chloroformäthernarkose hebt nach Klein & Coxwell die Immunität von Fröschen und weißen Ratten für Milzbrand völlig auf, wenn die Infektion während der Narkose oder kurz vorher erfolgt. Einatmung von Kohlensäure läßt Kaninchen und Meerschweinchen einer späteren Milzbrandinfektion, auch mit abgeschwächten Kulturen, rascher und sicherer erliegen als sonst. Ebenso sterben Hühner und Tauben nach vorhergehender Kohlensäure-Inhalation weit prompter. Kohlenoxyd-, Schwefelwasserstoff- und Schwefelkohlenstoff-Einatmung wirkt in der gleichen Weise (di Mattei). Durch Vorbehandlung mit Phloridzin, Pyrogallol, sowie Wutvirus konnte Martel die Resistenz von Hunden erheblich herab-

setzen. Nach Maltzew soll subkutane Impfung mit Filtraten von Milzbrandbouillonkulturen Kaninchen für eine spätere Infektion (nach 10—18 Tagen) empfänglicher machen.

3. Virulenz der Kulturen.

Der Milzbrandbacillus zählt zu den exquisit infektiösen Bakterien derart, daß Impfung mit allergeringsten Mengen, wie z. B. das Ritzen mit der infizierten Platinnadel, schon sicheren Tod der Tiere zur Folge haben kann. Einige wenige Keime einer hochvirulenten Milzbrandkultur, möglicherweise sogar ein einziger Keim, rufen bei vollempfänglichen Tieren eine tödliche Infektion hervor (Watson Cheyne, Gabritschewsky, Sobernheim, Barber u. a.). Dies gilt in gleicher Weise für Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen, und wenn sich in der Literatur nicht selten Mitteilungen finden, wonach für die letztgenannte Tierart weit größere Bakterienmengen erforderlich seien, so ist dies nur bei Verwendung nicht vollvirulenter Milzbrandkulturen der Fall.

Die Zahl der verimpften Keime ist, wie sich mit Hilfe einer exakten Dosierung unschwer feststellen läßt, auf den Verlauf der Infektion und den Zeitpunkt des Todes innerhalb gewisser Grenzen von Einfluß, nicht aber für den endgültigen tödlichen Ausgang. Voraussetzung ist dabei, daß es sich um einen vollvirulenten Milzbrandstamm und eine vollempfängliche Tierart handelt. So sterben z. B. Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen selbst nach Verimpfung von $^1/_{20\,000\,000}$ Oese virulenter Kultur genau so gut, wie nach Impfung mit einer ganzen Oese, nur daß in dem letzteren Falle der Tod nach 24—36 Stunden, in dem anderen aber erst nach 5 bis 10 Tagen zu erfolgen pflegt. Für eine und dieselbe Kultur läßt sich somit etwa die folgende Skala ermitteln: Eine Maus stirbt bei subkutaner Infektion mit $^1/_{100}$ Oese nach 24—30 Stunden, mit $^1/_{1000}$ bis $^1/_{10\,000}$ Oese nach 30—40, mit $^1/_{100\,000}$ Oese nach 50—58, mit $^1/_{500\,000}$ Oese nach 75—82 Stunden, mit $^1/_{5\,000\,000}$ Oese nach ca. 4 und mit $^1/_{20\,000\,000}$ Oese nach 5—6 Tagen.

Die Virulenz scheint, freilich weniger als dies bei anderen pathogenen Mikroroganismen der Fall, der natürlichen Abschwächung zu unterliegen, indem bei längerer Fortzüchtung im Laboratorium der ursprüngliche Grad der Infektiosität eine Abnahme aufweist (Koch, Gaffky & Löffler 1884, Arloing 1890, Pane 1892 u. a.), indessen läßt sie sich leicht auf dem üblichen Wege der Tierpassage wiederherstellen. Nach den übereinstimmenden Angaben von Metschnikoff (1890), Sawtschenko (1891), Dieudonné (1894) u. a. gelingt dies am besten durch Verimpfung auf Tauben. Es soll damit nicht nur eine spezifische Virulenzsteigerung der Milzbrandbakterien für diese eine Tierart, vielmehr eine allgemeine Erhöhung der Pathogenität auch für andere Tiere, wie z. B. Meerschweinchen und Kaninchen, erreichbar sein. Das gleiche will Metschnikoff (1890) durch Tierpassage bei Ratten erzielt haben, und Martel bewirkte durch Hundepassage eine Virulenzsteigerung der Milzbrandbakterien für Hunde, Katzen, Tauben und Schafe.

Zur Erhaltung der Virulenz bewährt sich Einschmelzen von Milzbrandaufschwemmungen (Kochsalzlösung) in Glaskapillaren und Aufbewahrung im Eisschrank, sowie Konservierung in Gestalt von

Sporenseidenfäden. Nach der ersten Verimpfung auf Tiere, am besten Kaninchen, gewinnt man sofort wieder vollvirulente Kulturen.

Ueber die Beziehungen der Virulenz zur Fähigkeit der Kapselbildung, sowie über Aggressine etc. vgl. Abschnitt „Immunität".

Praktisch wie theoretisch bedeutsam ist aber vor allem die Tatsache, daß man imstande ist, auf künstlichem Wege Milzbrandkulturen abzuschwächen. Zahlreiche Methoden können für diesen Zweck Verwendung finden.

a) Methoden der Abschwächung.

Toussaint war der erste*), der Milzbrandbakterien künstlich abschwächte, indem er defibriniertes Milzbrandblut 10 Minuten bei 55° erhitzte. Er selbst war freilich der Ansicht, daß durch diesen Eingriff eine völlige Abtötung der Bakterien erreicht worden sei. Es ist das Verdienst Pasteurs, den Vorgang in seiner wahren Bedeutung erkannt und aufgeklärt zu haben.

Pasteur, Chamberland & Roux benutzten gleichfalls die Einwirkung erhöhter Temperaturen, aber in etwas anderer Weise, da sich die Toussaintsche Methode als wenig zuverlässig erwies. Sie bewirkten die Abschwächung durch länger dauernde Züchtung der Kulturen in neutraler Hühnerbouillon bei 42—43°. Durch Koch, Gaffky & Löffler (1884) wurden die Pasteurschen Angaben im wesentlichen bestätigt, vor allen Dingen aber dahin ergänzt, daß sie einen Weg zeigten, um den Grad der Abschwächung in jedem Falle mit Bestimmtheit zu fixieren. Sie stellten fest, daß die Empfänglichkeit von Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen in der genannten Reihenfolge der fortschreitenden Virulenzabnahme der Milzbrandkulturen parallel geht, in dem Sinne, daß zunächst Kaninchen, später Meerschweinchen und zuletzt Mäuse auf die Impfung mit den entsprechenden Kulturen nicht mehr reagieren.

Mit der Dauer der Züchtung nimmt die Virulenz der Bakterien in progressiver Weise ab, wobei es gleichgültig zu sein scheint, ob eine und dieselbe Kultur während der ganzen Zeit bei 42—43° gehalten, oder aber regelmäßig, etwa täglich, eine Abimpfung auf neuen Nährboden vorgenommen wird. Ebenso kann statt der Pasteurschen Hühnerbouillon auch gewöhnliche Rinder- oder Pferdebouillon, sowie Agar mit gleichem Erfolge Verwendung finden. Schon nach wenigen Tagen verliert der Milzbrand unter den erwähnten Bedingungen seine sichere Wirkung für Kaninchen, nach 10—20 Tagen geht die Infektiosität für Meerschweinchen allmählich verloren, so daß der sog. „Mäusemilzbrand", ein nur noch bei Mäusen tödlicher Stamm, resultiert, und nach noch längerer Zeit kann endlich eine völlig avirulente Varietät erhalten werden. Ganz exakte zeitliche Werte für die Züchtung lassen sich infolge der verschiedenen unberechenbaren Einflüsse, die bei dem Zustandekommen der Abschwächung mitwirken, begreiflicherweise nicht angeben. Nach Preisz (1908) scheint sich die Abschwächung nicht gleichzeitig und gleichmäßig bei allen Bakterien einer Kultur zu vollziehen, so daß aus einem der Abschwächung unterworfenen Stamm nebeneinander Varietäten verschiedener Wirkung isoliert werden können. Man muß von einer Einzelkolonie abimpfen, um eine Kultur von bestimmtem, konstantem Virulenzgrad zu erhalten. Die von Pasteur zu Schutzimpfungszwecken benutzten Vaccins (cf. Abschnitt VIII, Immunität) sind abgeschwächte Milzbrandkulturen, deren eine (I. Vaccin) für Meerschweinchen, deren andere (II. Vaccin) für Kaninchen nicht mehr volle pathogene Wirksamkeit besitzt.

Die Abschwächung der so erhaltenen Kulturen erweist sich, wie Pasteur und seine Mitarbeiter, Chamberland und Roux, fanden, als eine konstante und bleibt bei weiterer Uebertragung in Bouillon und Fortzüchtung bei gewöhnlicher Brütwärme, 35—37°, dauernd unverändert. Auch auf dem Wege der Tierpassage ist eine Rückkehr zur Virulenz schwer zu erzielen, und nur ganz ausnahmsweise und zufällig pflegt dies beobachtet zu werden, namentlich dann, wenn die Abschwächung der Kulturen in sehr kurzer Zeit bewirkt worden war (Koch, Gaffky & Löffler). Tsilinski fand eine mäßige Virulenzzunahme des I. Vaccin nach Kaninchen- und Mäusepassage durch 15—16 Generationen. Nach

*) Ueber die ältere Angabe Buchners (1880), daß es ihm gelungen sei, Milzbrandbacillen durch künstliche Abschwächung in Heubacillen umzuzüchten, können wir heute wohl hinweggehen.

Cienkowski soll es gelingen, die Konstanz des einmal vorhandenen Virulenzgrades bei abgeschwächten Kulturen durch Murmeltierpassage noch weiter zu sichern.

Nach Pasteurs Auffassung sollte wesentlich der Sauerstoff der Luft die Abschwächung herbeiführen, die hohe Temperatur aber lediglich die Sporenbildung verhindern und damit eine langdauernde Einwirkung des Sauerstoffes auf die Stäbchenformen ermöglichen, während Koch gerade umgekehrt in der erhöhten Temperatur das abschwächende Moment erblickte, um so mehr als geringe Temperaturdifferenzen Gang und Grad der Abschwächung sehr entscheidend beeinflußten. Dieser Anschauung schloß sich auch Chauveau (1882) an, auf Grund von Versuchen, die dafür zu sprechen schienen, daß bei Sauerstoffabschluß eine Abschwächung durch erhöhte Temperatur noch rascher erfolgt. Chauveau (1883) modifizierte im übrigen das Pasteursche Verfahren in der Weise, daß Hühnerbouillon, mit Milzbrandblut geimpft, nur 20 Stunden bei 42—43° belassen, dann für 1—3 Stunden, je nach der gewünschten Abschwächung, auf 47° erwärmt wurde.

Ein neues Verfahren Chauveaus (1884) bestand in der Züchtung der Milzbrandbacillen bei 38—39° unter gleichzeitigem Druck von 8 Atmosphären. Eine Rückkehr der Virulenz läßt sich jedoch bei derartig abgeschwächten Kulturen nach Chauveau (1889) durch Züchtung in Blutbouillon wieder herbeiführen, und zwar bewirkt Zusatz von Meerschweinchenblut zur Bouillon Virulenzsteigerung für Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen, Zusatz von Hammelblut auch eine solche für Schafe.

Wossnessensky hatte in ähnlicher Weise Abschwächung durch Züchtung der Kulturen bei 42—43° unter 3—6 Atmosphären Druck erzielt. Demgegenüber erreicht man durch Kultivierung der Bakterien bei 35° unter 3—13 Atmosphären Druck, wie Wossnessensky fand, gerade das Umgekehrte, nämlich Zunahme der Virulenz.

Arloing (1886) konstatierte, daß das Sonnenlicht, ehe es Kulturen abtötet, eine Verminderung der Virulenz bewirkt. Vgl. auch Pansini, di Donna und andere.

Roux & Chamberland bedienten sich zur künstlichen Abschwächung des Zusatzes von Desinfizientien zum Nährsubstrat. So konnte durch Karbolsäure (1 Teil : 600—800 Teile Bouillon) oder Schwefelsäure (1:200) Abschwächung erreicht werden. Ebenso bewährte sich gut Zusatz von doppeltchromsaurem Kali (1:2000—1:5000) zur Bouillon, wodurch Sporenbildung verhindert, rasche Abschwächung herbeigeführt und bereits nach 10 Tagen ein für Schafe völlig avirulenter Milzbrandstamm erhalten wurde.

Abgeschwächte Milzbrandstämme sind ferner durch Züchtung der Bakterien auf fetthaltigen Nährböden (Manfredi), durch Einwirkung von Pyoctanin (Eraud & Hugounenq), Meerwasser (Pinna) usw. zu erhalten. Bei Kultivierung in filtrierter toxinhaltiger Diphtheriebouillon will Murillo nach wiederholten Passagen einen stark abgeschwächten und asporogenen Milzbrand gewonnen haben.

Im Körper refraktärer oder wenig empfänglicher Tierarten (Frösche) scheint gleichfalls bisweilen Abschwächung der Kulturen beobachtet zu sein (Lubarsch 1888, Sanarelli 1891). Ogata & Jasuhara wollen bei Züchtung auf sterilisiertem Froschblut den Mäusemilzbrand völlig avirulent gemacht haben. Demgegenüber stellte Ditthorn fest, daß in der Leber des Frosches eine Abnahme der Virulenz für Mäuse selbst nach zahlreichen Passagen (25) nicht stattfindet. Trotz gewisser morphologischer Degenerationserscheinungen schien in seinen Versuchen die Virulenz des Passagemilzbrandes eher zuzunehmen. Nach Phisalix (1900) werden Milzbrandbacillen im Hundekörper ihrer Virulenz beraubt. Aehnliches konstatierte Frank (1890) für Sporenfäden, die einige Zeit (24 Stunden und länger) im Körper der weißen Ratte verweilt hatten. Im Körper des Blutegels tritt gleichfalls Abschwächung ein (Marino).

Inwieweit endlich in dem Serum künstlich immunisierter Tiere die Virulenz der Milzbrandbakterien herabgesetzt wird, wie dies z. B. Metschnikoff (1887), de Nittis u. a. behaupten, wird bei späterer Gelegenheit (Kapitel „Immunität“) noch weiter zu erörtern sein.

b) Eigenschaften der abgeschwächten Stämme.

Es gelingt somit durch eine Reihe verschiedener Methoden in den Besitz abgeschwächter Milzbrandstämme zu gelangen, die im allgemeinen den künstlich geschaffenen Abschwächungsgrad nunmehr als

unveränderliche Eigenschaft bewahren. Diese echte Abschwächung ist, im Gegensatz zu der geringeren pathogenen Wirksamkeit, wie sie natürlich auch bei an und für sich virulenten Stämmen in älteren Bouillon-, Gelatine- usw. Kulturen angetroffen und vielfach mit Unrecht als „Abschwächung" bezeichnet wird, dadurch charakterisiert, daß selbst junge, 12—18-stündige, unter besten Wachstumsbedingungen entwickelte Kulturen niemals volle Virulenz an den Tag legen. Es äußert sich, wie wir sahen, diese verminderte Pathogenität der abgeschwächten Milzbrandstämme zunächst in dem ungleichmäßigen Verhalten der verschiedenen Tierarten, sie ist aber auch ferner die Ursache, daß die einzelnen Individuen der gleichen Tierart auf die Impfung in sehr verschiedener Weise reagieren und eine sichere Dosierung wie bei virulenten Kulturen in keiner Weise mehr gestatten. Es kann sich z. B. ereignen, daß von 3 Kaninchen, die mit gleichen Virusmengen des Pasteurschen Vaccin II geimpft werden, das eine nach 3 Tagen stirbt, das zweite nach längerer Erkrankung mit dem Leben davonkommt, das dritte überhaupt nicht in nennenswerter Weise reagiert. Auch sieht man mitunter Tiere, die eine relativ geringe Dosis erhalten haben, der Infektion erliegen, während andere mit einer höheren Dosis ohne alle Krankheitserscheinungen bleiben. Dies ist bei virulenten Kulturen niemals der Fall.

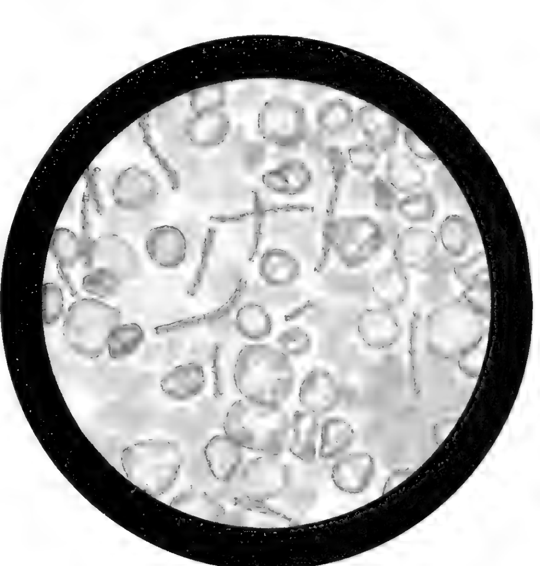


Fig. 11. Abgeschwächter Milzbrand, Milzsaft, Maus. Ausstrichpräparat, Alkoholfixierung, Fuchsinfärbung. Vergr. 750-fach.

Nach morphologischem Verhalten bestehen zwischen den abgeschwächten Milzbrandstämmen und den virulenten nur relativ geringfügige Differenzen. Schon Pasteur fand, daß die durch Züchtung bei höheren Temperaturen gewonnenen Vaccins äußerlich dem virulenten Milzbrand vollkommen glichen, eine Beobachtung, die von Koch und seinen Mitarbeitern im wesentlichen bestätigt werden konnte. Das gleiche gilt ganz allgemein von abgeschwächten Kulturen, und es unterscheidet sich z. B. der „Mäusemilzbrand" oder selbst ein völlig avirulenter Milzbrandstamm in dieser Hinsicht kaum von den allervirulentesten Kulturen.

Gewöhnlich wird als eine charakteristische Eigentümlichkeit der abgeschwächten Milzbrandstämme ihre Neigung zu längerer Fadenbildung angegeben, während man von anderer Seite (Pasteur, Chamberland & Roux) gerade das Umgekehrte, nämlich die ausge-

sprochene Neigung, in Bouillonkulturen nur ganz kurze Fäden zu bilden und dementsprechend sich leichter und diffuser in der Flüssigkeit zu verteilen, als charakteristisch hervorgehoben hat. Offenbar spielen Eigentümlichkeiten der ursprünglichen Milzbrandrasse, vielleicht auch die Art der künstlichen Abschwächung hierbei eine Rolle. Ebenso sind die neuerdings beobachteten mutationsartigen Typenänderungen wohl von Einfluß. Wenigstens scheinen bei abgeschwächten Stämmen ebenso wie bei virulenten natürliche Varietäten aufzutreten, die sich durch morphologische und kulturelle Besonderheiten von dem eigentlichen Typus unterscheiden (Markoff).

Deutlicher können gewisse morphologische Besonderseiten innerhalb des Tierkörpers zutage treten, und man findet in der Tat bei Anfertigung frischer Ausstrichpräparate aus Blut oder Milzsaft von Tieren (Mäusen), die nach der Impfung mit abgeschwächten Kulturen zugrunde gegangen sind, in manchen Fällen längere, dabei gleichzeitig in ihrer äußeren Form veränderte Milzbrandelemente. Die Fäden sind verdickt, lassen schon bei gewöhnlicher Färbung (Fuchsin) eine stark entwickelte Kapsel, sowie Zerfallserscheinungen des protoplasmatischen Zellinhalts erkennen und erscheinen dort, wo die einzelnen Stäbchen sich gegeneinander absetzen, kugelig aufgetrieben (Fig. 11). In Schnittpräparaten sieht man bisweilen die feinen Gefäße, besonders schön und instruktiv die Glomerulischlingen der Nieren, mit ungewöhnlich langen Milzbrandfäden und Knäueln angefüllt (Fig. 12). Wir haben es hier wohl mit einer Erscheinung zu tun, die auf eine besondere Empfindlichkeit der abgeschwächten Bakterien zurückzuführen ist, diesen aber nicht etwa als konstantes und spezifisches Merkmal zukommt, vielmehr auch bei virulenten Kulturen beobachtet werden kann, sobald die letzteren einer länger dauernden schädigenden Einwirkung der tierischen Gewebssäfte unterworfen sind. So erhält man ganz analoge Bilder von Milzbrandbacillen, die, wie früher erwähnt, einige Zeit in flüssigem Serum belassen werden, oder aber in Ausstrichpräparaten vom Milzsaft solcher Tiere, die mit geringsten Spuren ($^1/_{100\,000}$—$^1/_{1\,000\,000}$ Oese) virulenten Milzbrandes infiziert und erst nach einer größeren Anzahl von Tagen eingegangen sind, endlich auch bei Verimpfung virulenter Kulturen auf wenig empfängliche Tiere, wie z. B. Frösche, in deren Körper

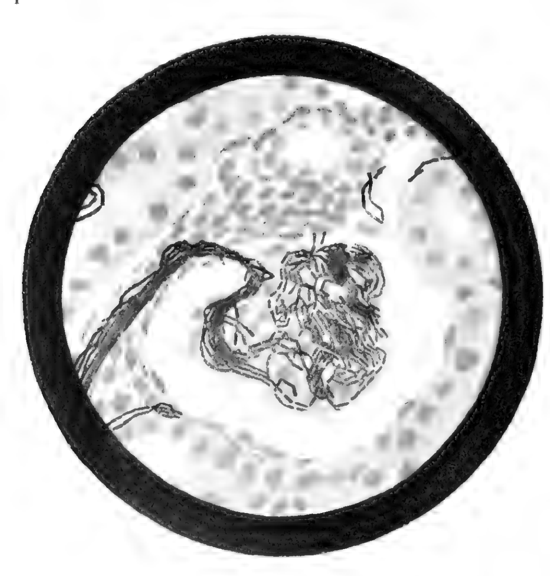


Fig. 12. Abgeschwächter Milzbrand, Niere, Meerschweinchen. Schnittpräparat, Färbung nach Gram. (Gegenfärbung: Lithionkarmin.) Vergr. 750-fach.

die Bakterien unter gewissen Bedingungen zu äußerst langen Fäden und verflochtenen Spirulinenformen auswachsen können (Petruschky 1888). Anderseits lassen sich die beschriebenen Eigentümlichkeiten keineswegs etwa regelmäßig bei abgeschwächtem Milzbrand beobachten. Meist zeigen abgeschwächte Bacillen in Blut und Gewebssaft der nach der Impfung eingegangenen Tiere das gleiche morphologische Verhalten wie virulente.

Ebenso wie durch die äußere Form lassen die abgeschwächten Stämme auch in ihrem kulturellen Verhalten nur geringfügige Unterschiede gegenüber virulenten Kulturen hervortreten. So zeigen abgeschwächte Milzbrandkulturen gelegentlich ein etwas verzögertes und weniger üppiges Wachstum, wie zuerst schon durch Pasteur, Koch, Chauveau u. a., dann namentlich aber durch Smirnow in eingehenden Untersuchungen dargetan werden konnte. Im Gegensatz zu Chauveau, der das schwächere Wachstum einfach mit der Uebertragung in neues Nährmaterial zu erklären suchte, betonte Smirnow mit Entschiedenheit, daß die Wachstumsverminderung ohne Frage als eine Herabsetzung der Lebens- und Proliferationsenergie der Bakterien und damit als eine Art degenerativer Veränderung aufzufassen sei. Auf allen Substraten pflegt die Entwickelung im Vergleich mit virulenten Stämmen etwas langsamer, die Verflüssigung der Nährgelatine unvollkommener zu erfolgen, und zwar proportional dem Grade der Abschwächung (Smirnow, Gamaleia). Die Kolonien zeigen mitunter eine sehr homogene, glattrandige Beschaffenheit. Auch neigen wenig virulente oder ganz avirulente Stämme zu raschem Absterben auf künstlichen Substraten. Sporenbildung erfolgt dagegen bei den Pasteurschen Vaccins so gut wie auch sonst, bleibt höchstens bei dem Mäusemilzbrand etwas zurück und fehlt in der Regel nur bei den völlig avirulenten Kulturen. Die Behauptung, daß die Zahl der Babes-Ernstschen Körnchen bei virulenten Stämmen eine größere sei als bei abgeschwächten, kann nach den Untersuchungen von Ascoli und Krompecher kaum als allgemein gültige Regel angesehen werden. Gewisse Unterschiede sollen hinsichtlich der Kapselbildung bestehen, und manche Autoren erblicken neuerdings hierin geradezu das Wesen der Abschwächung (vgl. S. 666). Nach Preisz ist die von ihm in besonderer Weise gewonnene und genauer untersuchte Kapselsubstanz („Anthrakomucin") bei dem abgeschwächten Milzbrand weicher als bei virulenten Bakterien; sie zerfließt rascher und löst sich leichter. Völlig avirulente Stämme können nach Preisz überhaupt keine Kapsel mehr bilden.

Der Stoffwechsel gibt gewisse Alterationen zu erkennen. Nach v. Behring (1888) soll der abgeschwächte Milzbrand weniger Säure als vollvirulente Kulturen produzieren, während die Reduktionsfähigkeit, geprüft an Stichkulturen in Lackmusagar, sowie die Bildung von Schwefelwasserstoff der Virulenz umgekehrt proportional zu verlaufen scheint (v. Behring, Andrejew). Ferner will Andrejew gefunden haben, daß die Fähigkeit, Glyzerin und Fette (Olivenöl) zu spalten, umgekehrt, die Fähigkeit, Stärke in Zucker umzusetzen und Eiweiß zu peptonisieren, dagegen direkt proportional der Bakterienvirulenz ist.

Gegenüber Schädigungen sind die abgeschwächten Bakterien weniger resistent als virulente. So wirkt Zusatz von Salzsäure oder Karbolsäure zur Gelatine auf die Vaccins stärker entwickelungshemmend, als auf andere Kulturen (Smirnow). 5-proz. Karbolsäure

tötet die Sporen der abgeschwächten Kulturen sicher nach 5—8 Tagen (Smirnow), und Erhitzen auf 80° schädigt sie gleichfalls in erheblicherem Maße als virulente Milzbrandsporen (Chauveau 1883).

4. Infektionsmodus.

Als Eintrittspforten für die experimentelle Milzbrandinfektion stehen alle drei überhaupt in Betracht kommenden Wege offen, nämlich Impfung, Fütterung und Inhalation.

a) Impfung.

Die einfachste und gebräuchlichste Art der Milzbrandimpfung ist die subkutane, wobei man das Impfmaterial entweder unter die Haut spritzt oder in eine Hauttasche einträgt. Die Benutzung sporenfreien oder sporenhaltigen Materials läßt irgendwelche Differenzen kaum hervortreten. Die Tiere gehen beispielsweise nach der Impfung mit virulenter junger Milzbrandkultur oder frischen Milzbrandorganen genau in der gleichen Weise zugrunde, wie nach der Einverleibung von Sporenseidenfäden. Bei empfänglichen Tieren, z. B. Meerschweinchen, genügt es schon, das virulente Material in die kurz geschorene, intakte oder durch oberflächliche Abschürfungen und Skarifikationen leicht lädierte Haut einzureiben (Machnoff, Galtier, Treutlein). Ja selbst vorsichtiges Aufträufeln oder Aufpinseln der Bakterien kann nach Galtier von der rasierten und skarifizierten Rückenhaut der Meerschweinchen aus wirksam sein. Durch frische Wunden wird, wie die später noch näher zu besprechenden Untersuchungen von Schimmelbusch (1894) gelehrt haben, die Aufnahme der Milzbrandkeime sehr wesentlich begünstigt. Diese Tatsache ist auch von anderer Seite, durch Noetzel (1898 und 1900), dem eine Infektion von frischen Wunden aus durch Einreiben des Infektionsstoffes immer sicher gelang, bestätigt, durch Friedrich aber dahin eingeschränkt worden, daß ein bloßes Eintauchen frischer Wunden in eine virulente Milzbrandemulsion, ohne weitere mechanische Unterstützung, nicht zu einer allgemeinen Infektion zu führen pflegt. Daß junges Granulationsgewebe, sowie natürlicher oder künstlich erzeugter Wundschorf (Brand- oder Aetzschorf) im Gegensatz zu frischen Wunden ein Eindringen der äußerlich aufgetragenen Milzbrandbakterien verhindert, ist durch Afanassieff, Noetzel (1897), P. Cohn, Giani u. a. in zahlreichen Versuchen festgestellt worden.

Während vielfach behauptet wird, daß von der Blutbahn aus eine Milzbrandinfektion sicherer zu erzielen sei als bei subkutaner Verimpfung, dürfte eher wohl das Gegenteil den Tatsachen entsprechen. Es kann nach den Ermittelungen von Noetzel (1898) kaum einem Zweifel unterliegen, daß Tiere eine reine intravenöse Injektion von beträchtlichen Bakterienmengen, wie sie bei subkutaner Verimpfung ohne weiteres tödlich wirken, noch zu ertragen vermögen, sofern nur mit Sicherheit eine Infektion des Unterhaut-Zellgewebes vermieden wird. Die ältere Angabe von v. Fodor (1886), daß auch mit Vermeidung einer Infektion der umgebenden Gewebe Milzbrandbakterien bei direkter Einbringung in die Blutbahn sicher zum Tode führen, ist jedenfalls dahin zu modifizieren, daß bei exakter Dosierung des Infektionsstoffes (Noetzel) die Ueberlegenheit der subkutanen Impfung unverkennbar hervortritt. Nach Koschin soll Infektion von

der Ohrvene aus bei Kaninchen rascher zum Tode führen, als Injektion der Bakterien in einen Ast der Pfortader. Nach ROGER & GARNIER bleiben Tiere bei Injektion von Milzbrandbacillen in die Pfortader oder Darmvenen am Leben.

Reine intraperitoneale Impfung wirkt gleichfalls unsicherer als die subkutane, sobald eine Infektion der Bauchdecken sorgfältig vermieden wird. Kaninchen und Meerschweinchen widerstehen in diesem Falle der intraperitonealen Injektion selbst größerer Mengen virulentester Kultur (NOETZEL 1898, VAN LEENT). Milzbrandsporen gelangen nach RADZIEWSKY in der Bauchhöhle von Meerschweinchen schwerer zur Auskeimung als im Unterhautzellgewebe.

Impfungen in die Hornhaut sind bei Kaninchen wenig wirksam. FRANK (1888) fand bei Einbringung des Infektionsstoffes durch Schnitt oder Stich in die Kaninchencornea nur geringe Trübung als Folge des Traumas, aber keinerlei infektiöse Erscheinungen. Aehnliche Erfahrungen hat LIAKHOVETSKY gemacht, während STRAUS sowohl mit Sporen wie mit sporenfreiem Milzbrandblut etwas bessere Resultate erhalten und die Tiere nach 1—2 Wochen getötet haben will. HIROTA konnte durch Uebertragung von Milzbrandbakterien in den intakten Conjunctivalsack bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen so gut wie niemals Allgemeininfektion erzielen, wie dies früher auch bereits durch BRAUNSCHWEIG festgestellt worden war. Die positiven Ergebnisse von RÖMER (1899) und MAYER (1900) sind offenbar durch stärkeres, gewaltsames Einreiben des Materials in die Conjunctiva zu erklären. Von der vorderen Augenkammer aus gelingt eine Milzbrandinfektion nach MARTINOTTI & TEDESCHI, sowie BAUMGARTEN sicher, wogegen MANFREDI & VIOLA bei Kaninchen und Meerschweinchen erst relativ große Mengen von $^1/_{40}$—$^1/_{20}$ ccm virulenter Milzbrandkultur wirksam fanden. Intracerebrale Impfung erwies sich ferner nach den Untersuchungen von MARTINOTTI & TEDESCHI bei Kaninchen und Meerschweinchen viel wirksamer als die subkutane. Auch Hunde, weiße und graue Ratten, Tauben und oft selbst Schildkröten, denen nach Trepanation oder durch eine kleine Oeffnung des Schädeldaches mittels feiner Glasröhrchen Milzbrandkeime eingebracht wurden, gingen fast ausnahmslos zugrunde. Ebenso wirkte Impfung in das Lendenmark. Für Meerschweinchen konnte der sichere und rapide tödliche Verlauf innerhalb 12—18 Stunden nach intracerebraler Milzbrandimpfung durch PANE (1892) bestätigt werden. Impfungen in das Knochenmark führte COSTANTINI aus.

b) Fütterung.

Schwieriger als durch Impfung gelingt die Infektion der Versuchstiere vom Magendarmkanal aus, wie schon durch KOCH, GAFFKY & LÖFFLER (1884) bei ihren ersten grundlegenden Prüfungen festgestellt wurde. Für Milzbrandbacillen kommt diese Eintrittspforte wohl überhaupt nicht in Betracht, da sie in dem Magen, wesentlich unter dem Einfluß des sauren Magensaftes, schon meist abgetötet werden und somit überhaupt nicht Gelegenheit finden, in die tieferen Abschnitte des Verdauungstractus zu gelangen. Aber auch diejenigen Bacillen, welche den Magen passieren, können nicht in die Darmwand tiefer eindringen und werden ziemlich rasch ausgeschieden (UFFENHEIMER). Die Fütterung selbst hochempfänglicher Tierarten

mit sporenfreiem Kulturmaterial oder mit Organstückchen und Gewebssäften von Milzbrandtieren bleibt völlig wirkungslos. Auch die Erfahrung, daß Menschen nach dem Genusse milzbrandigen Fleisches in der Regel nicht an primärem Darmmilzbrand zu erkranken pflegen, dürfte in gleichem Sinne sprechen. In Fällen, wo sporenfreie Milzbrandkeime nach Einverleibung per os doch einmal zu einer Infektion führen, läßt sich als Eintrittspforte immer die Schleimhaut von Mund oder Rachen (Tonsillen) nachweisen; es handelt sich dann also um eine Art Impfung, nicht um eine Darminfektion.

Nur junge, neugeborene Tiere machen nach v. Behring (1903) eine Ausnahme von der eben erwähnten Regel. Versuche an Meerschweinchen zeigten ihm, daß Verfütterung von virulenten Milzbrandbacillen in diesem Falle tödlich wirkt, und daß selbst avirulente Bacillen die Darmwand durchdringen und in das Blut übergehen können, während die Tiere am Leben bleiben. Als Durchtrittsstelle spricht v. Behring die Magen- und Blinddarmwandung an. Erwachsene Meerschweinchen verhielten sich gegenüber dem gleichen Infektionsmodus auch in seinen Versuchen refraktär. Uffenheimer konnte freilich die v. Behringschen Angaben in keiner Weise bestätigen. Er gelangte bei gleicher Versuchsanordnung in umfangreichen Experimenten zu völlig entgegengesetzten Ergebnissen und konnte bei neugeborenen Tieren (Meerschweinchen) durch Milzbrandbacillen niemals eine Infektion vom Darm aus erzielen, selbst nicht durch Verfütterung hochvirulenter Kulturen.

Demgegenüber stößt die Erzeugung von Darm- oder Fütterungsmilzbrand auf dem Wege der Sporeninfektion auf keine erheblichen Schwierigkeiten. Es steht dieser Infektionsmodus vielleicht an Sicherheit des Erfolges hinter dem der Impfung zurück, führt aber doch in den meisten Fällen, wenigstens bei hochempfänglichen Tierarten, zum Ziele. Die einverleibten Sporen keimen im Darm aus, dringen in die Darmschleimhaut ein, wo sie sich nunmehr weiter vermehren und nach örtlicher Einwirkung in Form von hämorrhagischer Infiltration und Geschwürsbildung alsbald zur Allgemeininfektion schreiten. So konnten R. Koch und seine Mitarbeiter Schafe dadurch töten, daß sie ihnen entweder größere Mengen sporenhaltiger Milzbrandkultur per os einflößten oder aber längere Zeit hindurch Sporenseidenfäden dem Futter beimischten. Auch Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten sind durch Verfütterung großer Sporenmengen zu infizieren (C. Fraenkel 1890, Sobernheim, Nikolsky), während ein gleiches bei weißen Mäusen nach den Ermittelungen von R. Koch (1876), Korkunoff u. a. nicht gelingen, die Darmschleimhaut dieser Tiere vielmehr einen sicheren Schutzwall darstellen soll. Tödlicher Verlauf nach Sporenfütterung bei Mäusen spricht, wie Korkunoff zeigte, für Aufnahme der Sporen von anderen Stellen aus, namentlich von Mund- und Rachenschleimhaut. Auch Crookshank weist darauf hin, daß die Tonsillen bei der Milzbrandfütterung als Eintrittspforten nicht ohne Bedeutung seien. Die Schwierigkeit, bei wenig empfänglichen Tieren, wie z. B. Schweinen, eine Fütterungsinfektion zu erreichen, ist bereits früher hervorgehoben worden.

c) Inhalation.

Daß auch die Lungen als Eintrittspforte den Milzbrandkeimen offen stehen, hat zuerst Buchner (1880, 1887 u. 1888) in überzeugender

Weise dargetan. Es gelang ihm, Milzbrandinfektion bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen dadurch herbeizuführen, daß er die Tiere getrocknete und verstäubte Milzbrandsporen, die an verschiedenartigen Staubmassen (Kohlepulver, Talk etc.) hafteten, einatmen ließ. Bei der Inhalation naß verstäubter Sporen und Stäbchen war der Erfolg weniger sicher. Ebenso erwies es sich als nötig, möglichst große Bakterienmengen den Lungen zuzuführen. Durch genauere histologische Untersuchungen und Kontrollversuche konnte festgestellt werden, daß es sich in diesen Fällen tatsächlich immer um echten, primären Inhalationsmilzbrand handelte, bei dem die Aufnahme der Keime in Stäbchen- oder Sporenform lediglich von der Lungenoberfläche aus stattgefunden hatte. Im besonderen wurde von Buchner die auch später von anderer Seite (Muskatblüth) bestätigte Tatsache betont, daß eine erfolgreiche Infektion auch bei völlig unversehrter Beschaffenheit der Alveolarschleimhaut zustande kommt. Je nach der Verwendung von Milzbrandsporen oder Milzbrandbacillen war der Verlauf bei den Buchnerschen Versuchen übrigens ein verschiedener. Während in dem ersteren Falle die aus den Sporen ausgekeimten Stäbchen direkt durch die Alveolarwand in die Gefäße (Kapillaren) hineinwuchsen und zu einer Allgemeininfektion führten, ohne weitere nennenswerte örtliche Entzündungserscheinungen zu veranlassen, trat bei der Einatmung von Milzbrandbacillen die Lokalreaktion in den Vordergrund. Es kam stets schon frühzeitig zur Entstehung einer serofibrinösen Pneumonie und Anfüllung der Alveolen mit reichen Mengen eines Exsudates, in dem sich die Stäbchen zu dichten Knäueln entwickelten. Die Buchnerschen Versuche fanden durch Muskatblüth, der die Bakterien intratracheal injizierte, weitgehende Bestätigung und Ergänzung. Ebenso zeigte Enderlen, daß auch bei größeren Tieren, nämlich Schafen, eine Milzbrandinfektion mittels Sporen von den Lungen aus zu erreichen ist. 3 Versuchstiere starben prompt 2—7 Tage nach der Inhalation, während Verfütterung der Sporen an ein Kontrollschaf ohne Erfolg blieb. Wyssokowitsch (1889) wählte einen etwas anderen Infektionsmodus, kam aber auch zu den gleichen Ergebnissen. Er injizierte mittels Trachealkatheters das Kulturmaterial den Tieren (Kaninchen) direkt in die Luftröhre und erreichte von hier aus Uebertritt der Bakterien in die Blutbahn und Allgemeininfektion.

In entschiedenem Gegensatz zu den bisher berichteten Versuchsergebnissen und Beobachtungen stehen die Angaben anderer Autoren. So gelangte Morse bei Nachprüfung der Buchnerschen Versuche zu gänzlich negativen Resultaten. Ebenso berichtet Hildebrandt, völlig abweichend von Wyssokowitsch, daß es ihm bei Einführung virulenter Milzbrandbouillonkulturen (0,1—0,5 ccm) durch eine vernarbte Trachealfistel niemals geglückt sei, Kaninchen von den Lungen aus zu infizieren. Tschistovitch will bei ähnlicher Versuchsanordnung konstatiert haben, daß die Milzbrandbacillen in den Lungen von Phagocyten aufgenommen und vernichtet werden. Positive Ergebnisse sind nach seiner Ansicht lediglich durch eine Infektion der Hautwunde, nicht aber durch Aufnahme der Bakterien von den Lungen aus zu erklären. Aehnlich äußert sich Gramatschikoff auf Grund von Infektionsversuchen an Kaninchen mit Milzbrandsporen und Milzbrandbacillen. In keinem Falle kam es zur Entstehung einer Pneumonie oder Allgemeininfektion, sofern nur eine vorsichtige Injektion

in die Trachea unter sorgfältiger Vermeidung einer Wundinfektion vorgenommen wurde. Die intakte Lungenoberfläche übt sogar nach dem Ausfall der Gramatschikoffschen Versuche eine vernichtende Wirkung auf Milzbrandbacillen aus, die nach kurzem Aufenthalt in den Alveolen Degenerationserscheinungen und bei der Verimpfung auf Mäuse deutliche Virulenzabnahme erkennen lassen. Snel bestätigt gleichfalls, daß virulente Milzbrandbacillen und Milzbrandsporen bei Einführung in die Meerschweinchenlunge per Sonde und ohne Verletzung der Trachea oder des submukösen Gewebes rasch zugrunde gehen, und zwar die Bacillen schon nach ca. 1 Stunde, aber niemals eine Allgemeininfektion herbeiführen. Der Anschauung, daß von der intakten Lungenoberfläche aus eine Aufnahme der Milzbrandsporen oder Bacillen nicht stattfinde, schließt sich auch Baumgarten (1890) an. Er glaubt, gestützt auf die Beobachtungen von Hildebrandt, Gramatschikoff, Crookshank u. a., daß bei dem „Inhalationsmilzbrand" nicht die Lungen, sondern die Tonsillen, sowie Epiglottis, Larynx und Trachea die wahren Eintrittspforten darstellen. Im Hinblick auf die vielen, in exakter Weise gewonnenen positiven Ergebnisse, sowie namentlich auf die später zu erwähnenden, durch gründliche histologische Untersuchungen gestützten Beobachtungen Eppingers beim Menschen dürfte diese Anschauung jedoch nicht allgemein gültig und haltbar sein. Ohne Zweifel setzt das normale Lungenepithel dem Eindringen von Mikroorganismen ein starkes Hindernis in den Weg, das aber von infektiösen Bakterienarten, wie z. B. Pneumokokken, Tuberkelbacillen u. a. besiegt werden kann und darum sicherlich auch für den Milzbrand nicht unüberwindlich sein dürfte. Daß erheblichere Bakterienmengen zur erfolgreichen Infektion inhaliert werden müssen, hat ja Buchner ausdrücklich anerkannt. Offenbar verhalten sich aber auch in dieser Hinsicht die einzelnen Tierarten verschieden, und es ist bemerkenswert, daß unter natürlichen Verhältnissen lediglich der Mensch, aber keine der an sich viel empfänglicheren Tierarten von spontanem Lungenmilzbrand befallen wird.

5. Verlauf der experimentellen Infektion.

a) Allgemeiner Verlauf.

Nach der Infektion zeigen die Versuchstiere zunächst keinerlei irgendwie auffällige Symptome und erscheinen völlig gesund, abgesehen von einer mehr oder minder erheblichen teigigen Anschwellung an der Injektionsstelle, wie sie bei subkutaner Impfung in der Regel zur Entwickelung gelangt. Erst kurze Zeit, unter Umständen nur wenige Minuten vor dem Tode, der bei hochempfänglichen Tieren, wie Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen, nach 1—2 Tagen zu erfolgen pflegt, treten die ersten Krankheitssymptome auf. Die Tiere kauern ruhig in einer Ecke des Käfigs, bis sie plötzlich umfallen und kurz darauf meist unter Krampferscheinungen zugrunde gehen. Fieberhafte Steigerung der Körpertemperatur ist während des ganzen Krankheitsverlaufes gewöhnlich nicht zu konstatieren. Dies gilt aber nur für kleinere Versuchstiere. Rinder und Schafe dagegen zeigen bei künstlicher Infektion etwa die gleichen Erscheinungen wie bei Spontanerkrankung und fiebern stark.

Bei der Sektion findet man, wenn es sich um Impfmilzbrand handelt, an der Injektionsstelle ein ausgebreitetes sulzig-ödematöses Infiltrat, ferner die Milz stark vergrößert und von tief dunkelroter Färbung, im übrigen alle auch für den spontan erworbenen Milzbrand charakteristischen pathologischen Veränderungen (vgl. S. 654). Die mikroskopische Untersuchung lehrt, daß die Milzbrandbakterien durch den ganzen Körper verbreitet sind und das ausgesprochene Bild einer Septikämie darbieten. Die Verbreitung der Bakterien und die Art ihrer Verteilung innerhalb der einzelnen Organe läßt sich an Schnittpräparaten sehr schön zur Anschauung bringen. Die Herstellung der Präparate kann auf dem Wege der einfachen Färbung mit Hilfe der gewöhnlichen wässerigen Lösungen der Anilinfarbstoffe erfolgen, oder aber zweckmäßigerweise nach der Gramschen Doppelfärbungsmethode. Sehr gut pflegt die Färbung zu gelingen, wenn man

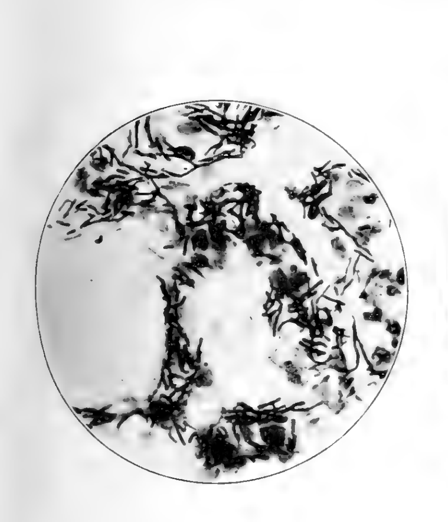


Fig. 13.

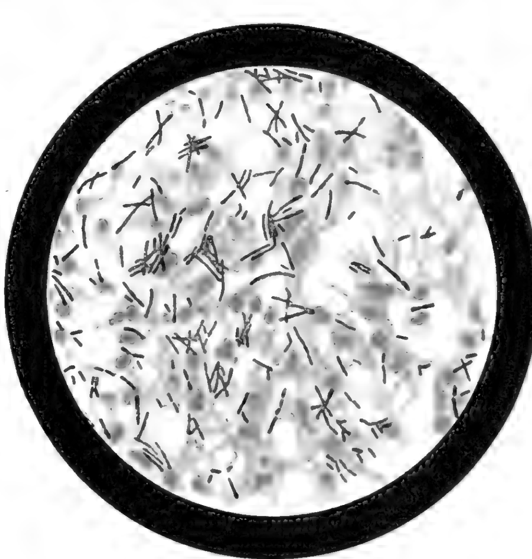


Fig. 14.

Fig. 13. Milzbrandbacillen, Lunge, Meerschweinchen, Schnittpräparat. Färbung nach Gram. Vergr. 600-fach.

Fig. 14. Milzbrandbacillen, Milz, Meerschweinchen. Schnittpräparat. Färbung nach Gram. (Gegenfärbung: Lithionkarmin.) Vergr. 750-fach.

das Anilinwasser mit der alkoholischen Gentianaviolettlösung im Verhältnis von 2:1 oder selbst zu gleichen Teilen mischt und hiermit die Präparate ganz kurze Zeit, wenige Sekunden, behandelt. Statt des Gramschen Verfahrens sind auch dessen Modifikationen nach Günther, Czaplewski, Kühne und Nicolle, sowie die Weigertsche Fibrinfärbung (cf. Methodik, Bd. I) mit bestem Erfolge zu benutzen. Man sieht alsdann die feinsten Kapillaren massenhaft mit Milzbrandfäden angefüllt und stellenweise geradezu verstopft, während das Lumen der größeren Gefäße nur relativ spärlichen Bakteriengehalt aufweist. Besonders dicht durchsetzt von Milzbrandbacillen erscheint die Milz, auch die Leber; in den Nieren sind es vorwiegend die Glomeruli, deren Schlingen mit Bakterien angefüllt sind, in der Darm-

schleimhaut finden sich in den Spitzen der Darmzotten reichlichere Anhäufungen. Auch im Knochenmark, wo sie eine Nekrose der stark vermehrten Markelemente bewirken, sind die Bakterien nach Roger & Josué regelmäßig anzutreffen.

Eigenartige Beziehungen der Milzbrandbacillen zu endothelialen Zellen glaubten v. Behring & Much gefunden zu haben, indem sie an den Herzendothelien von Milzbrandtieren bei Färbung mit Methylenblau-Eosinlösung eine „Oxyphilie" — Rotfärbung des Cytoplasma — feststellten. Nach Heim (1904) scheint diese oxyphile Substanz indessen nicht den Endothelien, sondern den Milzbrandbacillen zu entstammen und mit dem Mucin der Bacillen identisch zu sein. Heim vermag daher auch der von v. Behring & Much ausgesprochenen Vermutung, daß die Oxyphilie mit der Antikörperbildung im Zusammenhang stehe, nicht beizupflichten.

Eine Abweichung von dem typischen Krankheitsverlauf und pathologischen Bilde ist mitunter dann zu beobachten, wenn die Infektion entweder mit weniger virulentem Material, also mit abgeschwächten Kulturen, oder aber an einer wenig empfänglichen Tierart vorgenommen wird. In diesem Falle kann die Milzvergrößerung sich auf ein sehr geringfügiges Maß beschränken, die Veränderung der inneren Organe überhaupt nur unbedeutender Natur sein, vor allen Dingen die Zahl der Milzbrandbakterien in Blut und Gewebe weit hinter dem gewöhnlichen Befunde zurückstehen, während nur die Lokalerscheinungen ausgeprägteren Charakter zu tragen pflegen. So findet man öfters bei Meerschweinchen, Kaninchen, aber auch bei größeren Tieren, wie Schafen und Rindern, nach der Impfung mit einer tödlichen Menge abgeschwächter Kultur eine ödematöse Durchtränkung des subkutanen Gewebes in einer Form und Ausdehnung, wie es bei der Verwendung hochvirulenten Materials nur selten zu beobachten ist. Auch bei nicht tödlichem Verlauf kommt es gelegentlich zu sehr ausgebreiteten Infiltrationen, die allmählich nach außen durchbrechen, einen weißlichgelben, eiterähnlichen, sehr zähen, sterilen Inhalt entleeren, um erst nach längerer Zeit, unter Abstoßung nekrotischer Hautstücke, wieder zur Rückbildung zu schreiten. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man die stärkere Lokalreaktion als ein Zeichen des erschwerten Eindringens der Bakterien in die inneren Gewebe und damit gleichsam als eine Abwehrmaßregel des infizierten Organismus betrachtet. In Uebereinstimmung hiermit ereignet es sich gelegentlich auch umgekehrt, daß die Verimpfung hochvirulenter Kulturen bei sehr empfänglichen Tieren eine rasch verlaufende tödliche Allgemeininfektion herbeiführt, *ohne daß es zur Entstehung irgendwie nennenswerter örtlicher Erscheinungen* kommt. In diesem Zusammenhang sei ferner bemerkt, daß — gleichfalls abweichend von dem gewöhnlichen Verhalten — Tiere, die der Impfung mit *abgeschwächter* Kultur unterworfen werden, mit mehr oder minder erheblicher *Temperatursteigerung* zu reagieren pflegen. Von den morphologischen Veränderungen, welche bei abgeschwächter Infektion an den Bakterien innerhalb des Tierkörpers zu konstatieren sind, ist bereits an früherer Stelle die Rede gewesen.

b) Wirkungsweise der Bakterien.

Der Verlauf der experimentellen Infektion steht in engstem Zusammenhange mit der *Verbreitung der Milzbrandkeime* im

Organismus. Ehe wir jedoch diesen Verhältnissen weiter nachgehen, sei die wichtige Frage erörtert, welchen Eigenschaften und welchen Kräften die Milzbrandbakterien überhaupt ihre pathogene Wirksamkeit verdanken.

α) Untersuchungen über Milzbrandgifte.

Daß die intensive Vermehrung und weitgehende Verbreitung der Milzbrandbakterien innerhalb des Organismus für das Zustandekommen der Infektion von größter Bedeutung ist, kann kaum einem Zweifel unterliegen. Ebensowenig ist wohl in Abrede zu stellen, daß bei der massenhaften Ansammlung der Bakterien in lebenswichtigen Organen und bei der oft durch nahezu vollständige Verstopfung der Blutkapillaren bewirkten Behinderung der Zirkulation das einfach mechanische Moment sehr gewichtig in die Wagschale fällt. Daß hierin indessen nicht das Wesen der infektiösen Wirkung zu suchen, und der Milzbrandtod der Tiere nicht etwa, wie man sich früher wohl vorstellen mochte, gewissermaßen auf eine „innere Erstickung“ zurückzuführen ist, ergibt sich schon aus der Tatsache, daß in vielen Fällen die Zahl der Milzbrandbakterien eben eine relativ geringfügige bleibt, daß namentlich aber so weitgehende Läsionen des Gewebes (Nekrosen usw.), wie wir sie unter solcher Voraussetzung annehmen müßten, sehr häufig nicht wahrzunehmen sind. Strueff nimmt freilich neuerdings wieder als Ursache des akuten Milzbrandtodes eine bakterielle Embolie der Lungen an. Nichts lag näher, als auch für den Milzbrand genau wie für die sonst bekannten Infektionskrankheiten an die Existenz eines spezifischen Krankheitsgiftes zu denken. Zahlreiche Untersuchungen haben sich mit dieser Frage beschäftigt.

Die älteren Beobachtungen von Archangelski, Roloff, Osol u. a., wonach die Milzbrandbacillen überhaupt nicht den primären Infektionsstoff darstellen, vielmehr erst aus gewissen „Protokokken“ unter dem Einfluß eines unorganischen, chemischen Giftes entstehen und wirksam werden sollten, dürfen wir wohl übergehen, um so mehr als die Angaben der genannten Autoren durch W. Koch nicht in einem Punkte bestätigt werden konnten. Ebensowenig führten die Untersuchungen von Tatarski über Milzbrandgifte in Kulturen und Organen zu einwandfreien Ergebnissen. Hoffa ist der erste, der auf experimenteller Grundlage die Anschauung vertrat, daß Milzbrandbacillen aus komplexen, im Organismus vorhandenen Verbindungen toxische Stoffe abspalten. Aus Fleischbrei, der sterilisiert und mit Milzbrandbakterien geimpft wurde, konnte durch Hoffa ein sehr giftiger alkaloidartiger Körper extrahiert werden, der für Kaninchen, Meerschweinchen, auch Frösche in sehr kleinen Dosen tödlich war und milzbrandähnlichen Krankheitsverlauf bewirken sollte. Auch aus dem Körper von Milzbrandtieren will Hoffa ein sehr wirksames Gift „Anthracin“ dargestellt haben. Hankin (1889) gewann aus Milzbrandkulturen eine Albumose, die bei Mäusen und Kaninchen in kleinen Dosen immunisierend, in größeren giftig wirkte. Bei späteren Versuchen fanden ferner Hankin & Wesbrook in Kulturen, die in Fleischextrakt (Lösung 1:1000) unter Fibrinzusatz, sowie in besonders hergestellten Peptonlösungen bei 20° gezüchtet wurden, neben einem tryptischen Ferment eine Albumose, die für Ratten und Frösche sehr giftig war, nicht aber für Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen. Die Ergebnisse, zu denen Petermann bei Nachprüfung dieser Untersuchungen gelangte, sprechen indessen nicht gerade zugunsten der Hankinschen Angaben. Martin berichtet über giftige Proto- und Deuteroalbumosen, sowie Alkaloide, die er aus Milzbrandkulturen auf reinen Alkalialbuminat-Nährböden erhalten haben will. Die Wirksamkeit der Albumosen wird nach Martin durch Kochen zerstört, die der Alkaloide wenig beeinflußt; letztere bleiben auch nach dem Erhitzen für Meerschweinchen tödlich. Die Alkaloide bewirken Oedem und Tod, die Albumosen hauptsächlich Fieber. Auch im Körper von Tieren (Meerschweinchen, Schaf), die an Milzbrand gestorben, will Martin die gleichen Giftstoffe gefunden haben.

Durch die Verarbeitung wässeriger Auszüge von Milzbrandorganen (Leber, Milz, Lungen, Nieren) nach der Methode der Toxalbumindarstellung (cf. Bd. I, Bakteriengifte) gelangten Brieger & C. Fraenkel in den Besitz von giftigen Substanzen. Balp & Carbone gewannen aus den Organen eines an Milzbrand gestorbenen Menschen Eiweißstoffe, die für Mäuse und Meerschweinchen in geringen Mengen toxisch waren. Landi konnte aus Blut und Organen von Milzbrandtieren Albumosen darstellen, die schwache Giftigkeit für Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse besaßen, gewann indessen ganz ähnliche Eiweißkörper aus den Organen völlig gesunder Tiere. In Milzbrandkulturen ließen sich keine giftigen Albumosen auffinden. Martinotti & Tedeschi wiesen in dem Gehirn von Milzbrandtieren toxische Substanzen nach. In gekochten Milzbrandkulturen fand Klemperer ein Protein, das bei Versuchstieren Fieber erzeugte, während E. Klein (1894) durch intraperitoneale Verimpfung aufgekochter Kulturen (5 Minuten in kochendem Wasser) bei Meerschweinchen keinerlei Krankheitserscheinungen entstehen sah. Heim & Geyger konnten bei der Züchtung in Hühnereiern aus Milzbrandkulturen stark giftige Verbindungen erhalten. Die Ausbeute war allerdings gering, die bei Mäusen damit hervorgerufene Erkrankung von Milzbrand recht verschieden. Durch zahlreiche Experimente hat dann Marmier den Beweis für die Existenz eines Milzbrandtoxins zu erbringen gesucht und glaubt auch, in einem durch Züchtung der Bakterien in glyzerinhaltiger Peptonnährlösung bei 20° erhaltenen Produkt einen Giftstoff gefunden zu haben, der für die spezifische Wirkung der lebenden Infektionserreger verantwortlich zu machen sei. Man wird indessen bei genauerer Durchsicht der Marmierschen Angaben und Versuchsprotokolle dieser Ansicht nicht ohne weiteres beipflichten können. Endlich gibt Boidin an, daß mittels Chloroform und Aether Fettextrakte aus Milzbrandkulturen zu gewinnen sind, die bei Versuchstieren Oedem erzeugen. Nach einem patentierten Verfahren der Firma Kalle & Co., Biebrich a. Rh., soll es gelingen, Milzbrandbacillen durch Behandlung mit Natriumnitritlösung (0,5 Proz.) und verdünnter Salzsäure, weiterhin durch Versetzen mit Aetzkali (1 Proz.) und Dimethylharnstoff (0,5 Proz.) zur Auflösung und Auslaugung zu bringen, sowie schließlich durch Fällung mit Essigsäure und Trocknung im Vakuum eine Substanz zu gewinnen, die in Mengen von 0,003 g noch ein ausgewachsenes Kaninchen tötet.

Schon diese kurze Zusammenstellung läßt erkennen, daß die Angaben der verschiedenen Forscher außerordentlich voneinander abweichen und keine eindeutigen Schlüsse gestatten. Es ist wohl sicher, daß die bisher erwähnten, mit Hilfe aller möglichen Methoden aus Kulturen und Organen dargestellten Substanzen nichts weiter als toxische Zersetzungsprodukte sind, die mit dem eigentlichen spezifischen Milzbrandgifte nichts zu tun haben.

Hierfür spricht vor allem die Tatsache, daß Abtötung oder Ausscheidung der lebenden Milzbrandkeime dem Milzbrandmaterial — mögen es Kulturen, Organsäfte, Blut oder dgl. sein — in jedem Falle seine Infektiosität nimmt. Daß die keimfreien Filtrate von Milzbrandblut und Milzbrandkulturen ohne jede Giftwirkung auf empfängliche Versuchstiere bleiben, ist schon von den ältesten Untersuchern, wie Pasteur & Joubert, Nencki und vielen anderen, in neuerer Zeit wieder durch Levy & Beckmann sichergestellt worden, und die gegenteilige Angabe Arloings (1890), der mit filtrierten Milzbrandkulturen bei Lämmern, Kaninchen und selbst Hunden toxische, unter Umständen sogar tödliche Wirkung erzielt haben will, ist bis auf ähnliche Beobachtungen Marxers unbestätigt geblieben. Marxer gibt an, ein Endotoxin aus asporogenen Kulturen in Form keimfreier Bouillonfiltrate gewonnen und hiermit anaphylaxieähnliche Erscheinungen bei den Versuchstieren hervorgerufen zu haben; das Gift soll auch in sporenbildenden Kulturen, nur in viel geringerer Menge, vorhanden sein. Auch die Mitteilung W. Kochs, daß die intravenöse Injektion großer Mengen von Kulturfiltraten (Hühnerbouillon) bei Schafen und Kaninchen starke Dyspnöe und Temperatursteigerung um 1—2° hervorzurufen vermag, kann natürlich nicht als beweisend angesehen werden. Ebensowenig ist dies der Fall bezüglich der an sich interessanten Beobachtung von Bianchi-Mariotti, daß filtrierte Milzbrandkulturen nach intravenöser Injektion bei Kaninchen das isotonische Vermögen des Blutes verändern und den Hämoglobingehalt herabsetzen. Demgegenüber berechtigen die Versuche von Sanarelli (1893), wonach Kaninchen, denen Milzbrandkulturen in Kollodiumsäckchen unter die Haut

gebracht werden, völlig gesund bleiben, obwohl die Bakterien erst nach 20 bis 27 Tagen absterben, wohl sicherlich zu dem Schlusse, daß auch innerhalb des Tierkörpers lösliche, dialysierbare Giftstoffe nicht gebildet werden. Im besonderen aber liefern die gründlichen Untersuchungen CONRADIS (1899) den Beweis, daß mit Hilfe der sonst gebräuchlichen Methoden weder intracelluläre noch extracelluläre Giftstoffe der Milzbrandbacillen nachgewiesen werden können. Auch die plasmatischen Preßsäfte erweisen sich bei Milzbrandbakterien im Gegensatz zu den meisten übrigen Bakterienarten als völlig unwirksam und besitzen weder giftige noch immunisierende Eigenschaften (HAHN, CONRADI). Wenn demgegenüber von LEVY & PFERSDORFF angegeben wird, daß die durch Autolyse gewonnenen Leibessubstanzen der Milzbrandbacillen für Mäuse giftig und tödlich seien, so muß man in Anbetracht des enormen Bakterienmaterials von ca. 1—2 g, das zur Erzielung einer tödlichen Dosis erforderlich war, ihren Versuchen die Beweiskraft absprechen. Schüttelextrakte und Antiforminextrakte sind ungiftig.

Es soll natürlich die Existenz eines spezifischen Milzbrandgiftes nicht geleugnet werden. Die Tatsache, daß Tiere, z. B. Meerschweinchen und Kaninchen, nach subkutaner Infektion bis kurz vor dem Tode ohne jegliche Allgemeinerscheinungen bleiben, obwohl das Lokalinfiltrat von ganz enormen Bakterienmengen durchsetzt ist, spricht vielleicht nicht gerade zugunsten der Gifthypothese; anderseits aber finden wir bei der großen Mehrzahl der Tierarten, vor allen Dingen auch beim Menschen, die Infektion von Anfang an durch Allgemeinerscheinungen ausgezeichnet, die durchaus den Charakter einer schweren Intoxikation darbieten. Hämolytische Vorgänge sind ebenfalls zu berücksichtigen, wenn auch die bisherigen Versuche zur Gewinnung eines spezifischen Hämolysins wenig befriedigend ausgegangen sind. Vgl. HEYROVSKY & LANDSTEINER, CASAGRANDI (1902), VENZA u. a. Die Zahl der roten Blutkörperchen nimmt im Verlauf der Milzbrandinfektion, und zwar in dem letzten Stadium erheblich ab, wie neuerdings von BUROW durch genaue Zählungen im Kaninchenexperiment festgestellt worden ist; nach seinen Versuchen scheint der Tod dann einzutreten, wenn die Zahl der Erythrocyten um etwa zwei Drittel zurückgegangen ist. Jedenfalls dürfte die Zerstörung der Blutkörperchen, sowie Lösung und Veränderung des Blutfarbstoffs bei der Milzbrandinfektion eine wichtige Rolle spielen. SCLAVO hat ferner als erster beobachtet, daß bei Kaninchen unter Umständen Milzbrandlähmungen auftreten können. Er fand diese Erscheinungen bei Tieren, die eine intravenöse Injektion von Milzbrandserum erhalten hatten und darauf mit Kultur subkutan geimpft worden waren. Die Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen zeigten sich bei allen Kaninchen (9 unter 352) an den hinteren Extremitäten, und zwar 16—31 Tage nach der Impfung. Sämtliche Tiere gingen kürzere oder längere Zeit nach dem Beginn der Lähmungen zugrunde, ohne daß sich, mit Ausnahme eines einzigen Falles, Milzbrandbacillen in Blut oder Organen nachweisen ließen. SCLAVO ist daher geneigt, diese Beobachtungen im EHRLICHschen Sinne einer Toxonwirkung zu deuten. Neuerdings beobachtete MARKOFF (1911) bei Kaninchen nach intraperitonealer Injektion von keimfreien Schüttelextrakten aus Milzbrandkulturen vorübergehende Paresen. Es mag erwähnt sein, daß auch bei Rindern, die Milzbrand überstanden haben, gelegentlich lähmungsartige Schwäche der Beine längere Zeit zurückbleibt.

Der exakte Nachweis eines spezifischen Milzbrandgiftes steht jedenfalls bisher noch aus. Welche Bedeutung der **Anaphylaxie** und dem anaphylaktischen Gift für die Milzbrandinfektion

zukommt, bedarf erst weiterer Klärung. Die Angabe von Rosenau & Anderson, daß es möglich sei, Versuchstiere (Meerschweinchen) mit Extrakten aus Milzbrandkulturen zu sensibilisieren und anaphylaktisch zu machen, konnte durch Verf. (1910) nicht bestätigt werden. Auch die Vorbehandlung mit lebenden abgeschwächten Kulturen löste bei der Reinfektion mit Milzbrandextrakten keine anaphylaktischen Symptome aus. Ganz in Uebereinstimmung hiermit befindet sich die Feststellung von Bierbaum & Boehncke, daß es nicht gelingt, im Reagenzglase durch Digerieren mit frischem Meerschweinchenserum aus Milzbrandextrakten ein anaphylaktisches Gift abzuspalten. Wohl aber läßt sich nach Schütze, Bierbaum & Boehncke, Aronson eine akut wirksame und unter anaphylaktischen Erscheinungen tötende toxische Substanz aus Milzbrandvollbakterien gewinnen, wenn man die Kulturen, mit oder ohne vorhergehende Sensibilisierung, mit normalem Meerschweinchenserum in der üblichen Weise behandelt. Ein Ueberschuß von Immunserum scheint der Sensibilisierung bzw. Giftbildung nachteilig zu sein. Wie Bierbaum & Boehncke fanden, ist die Gewinnung des Giftes aus lebenden Bakterien leichter, als aus erhitzten (100°), indem gewöhnlich der Bakterienrasen von $^1/_2$ bis 3 Agarkulturen eine tödliche Dosis lieferte, von erhitzten Bakterien für den gleichen Zweck aber etwa $1^3/_4$—2 Agarkulturen erforderlich waren. Virulente und abgeschwächte Stämme liefern das anaphylaktische Gift. Marxer ist geneigt, das von ihm in Kulturen und im Urin vergifteter Tiere nachgewiesene „Milzbrandgift“ als ein dem Anaphylaxiegift zum mindesten nahe verwandtes, wenn nicht identisches Toxin aufzufassen, doch gründet sich diese Vermutung wesentlich auf Analogieschlüsse.

β) Verbreitung der Bakterien innerhalb des Tierkörpers.

Der Eintritt der verimpften Bakterien in die Blutbahn und die Verschleppung in entferntere Organe erfolgt bereits sehr kurze Zeit nach der Infektion. Frank & Lubarsch stellten fest, daß Kaninchen, die am Ohr mit Milzbrand geimpft wurden, auch dann noch prompt innerhalb 30 Stunden zugrunde gingen, wenn ihnen das infizierte Ohr 3 Stunden nach der Impfung abgeschnitten wurde. Schimmelbusch (1894) zeigte, daß Milzbrandbacillen von frischen, blutenden Wunden aus bei weißen Mäusen sehr rasch aufgenommen und schon nach einer halben Stunde in Lunge, Leber, Milz und Nieren nachgewiesen werden können. Das gleiche Resultat wurde bei Mäusen und Kaninchen erhalten, die intramuskulär oder subkutan mit Bacillen oder Sporen infiziert worden waren (Schimmelbusch & Ricker). Wurden weiße Mäuse am Schwanz geimpft und der letztere alsdann 2 cm oberhalb der Injektionsstelle abgetragen, so war es schon nach 10 Minuten nicht mehr möglich, die Tiere zu retten (Schimmelbusch 1895). Die Verbreitung der Milzbrandkeime dürfte dabei in erster Linie auf dem Wege der Lymphbahnen erfolgen. Wie Wyssokowitsch (1891) durch systematische kulturelle Untersuchung der Lymphdrüsen, des Blutes und der inneren Organe an Kaninchen ermitteln konnte, gelangen die subkutan z. B. am Schenkel verimpften Milzbrandkeime durch Becken- und Retroperitonealdrüsen in den Ductus thoracicus und von hier aus in die V. jugularis. Auch Bezançon & Labbé fanden gleichfalls nach subkutaner Milzbrandimpfung (Schenkel, Meerschweinchen) sehr bald nach der Infektion eine Erkrankung der regionären

Lymphdrüsen, wogegen Noetzel (1898) auf die Möglichkeit hingewiesen hat, daß Milzbrandbacillen von Wunden aus durch direkten Eintritt in die Blutgefäße in den Kreislauf gelangen, ohne zuvor Lymphbahnen und Lymphdrüsen zu passieren.

Das Blut dient den eingedrungenen Keimen zunächst lediglich als Vehikel, das sie durch den Körper in die einzelnen Organe verschleppt und daselbst ablagert. Die Bakterien vermögen sich anfänglich im Blut noch nicht zu halten oder gar zu vermehren und sind selbst nach intravenöser Injektion in der ersten Zeit zwar in der Leber, Milz, Lunge usw. nachweisbar, nicht aber im Blut (Wyssokowitsch 1886, Werigo). Nach Werigo sollen intravenös eingespritzte Bakterien 7—15 Minuten nach der Injektion in den inneren Organen ihre Maximalzahl erreichen, dann bis zur 11.—15. Stunde eine Verminderung erfahren, um schließlich sich wieder rasch zu vermehren. Bei jungen Kaninchen fand J. Koch Ablagerung der Milzbrandbakterien im Knochenmark (Epiphyse).

Erst in einem relativ späten Stadium treten die Milzbrandbakterien in größeren Mengen im Blute auf, eine Tatsache, die bereits den allerersten Beobachtern aufgefallen war (Davaine, R. Koch). Während bis dahin die Keime hauptsächlich an der Injektionsstelle zu weitester Vermehrung gelangen, erfolgt nun plötzlich der Einbruch in den Kreislauf und damit eine Ueberschwemmung des gesamten Organismus, unter dem Bilde einer Septikämie. Die Bakterien sind alsbald in den inneren Organen in reicher Zahl anzutreffen und sammeln sich außer in der Milz namentlich in den Lungen in großen Mengen an (Sawtschenko 1891, Petruschky 1888, Rohrschneider u. a.).

R. Koch (1876) fand bei Mäusen 14—16 Stunden nach der Infektion die ersten Bacillen im Blute. Genauere Ermittelungen von Frank & Lubarsch an Meerschweinchen haben festgestellt, daß bei Tieren, die mit Milzbrandsporen subkutan geimpft wurden und innerhalb 34 Stunden eingingen, die Bakterien nie vor der 17. Stunde, meistens später, regelmäßig aber nach 22 Stunden im Blute nachweisbar waren. Auch bei Kaninchen traten die subkutan verimpften Bakterien erst kurze Zeit vor dem Tode im Blute auf, doch waren die Befunde hier etwas unregelmäßiger als bei Meerschweinchen. Sirena gibt für die Verbreitung der Milzbrandbacillen von der Infektionsstelle aus über den ganzen Körper die Zeit nach der 12. Stunde an (12—24 Stunden). Nach Wilde erfolgt die allgemeine Ueberschwemmung des Kreislaufs mit Bakterien überhaupt erst in der Agonie.

Es liegt auf der Hand, daß das eben besprochene Verhalten der Bakterien innerhalb des Tierkörpers mit den Krankheitserscheinungen im engsten Zusammenhange steht, insofern, als gewöhnlich erst in dem Augenblicke, wenn der Einbruch der Bakterien in die Blutbahn erfolgt, die infizierten Tiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse) Zeichen der Erkrankung erkennen lassen. Mit der Annahme, daß die plötzliche Ueberschwemmung des Organismus mit Krankheitskeimen durch die Erschöpfung der Schutzkräfte des Blutes in letzter Linie bedingt sei, stehen eine Reihe von Beobachtungen im Einklang, wonach die bakterizide Wirkung des Serums bei Kaninchen zur Zeit des reichlichen Auftretens von Bakterien im Blute abnimmt oder ganz schwindet (Denys & Kaisin, Székely & Szana u. a.). Der gegenteiligen Angabe Conradis (1900), der bei Kaninchen und Hun-

den auch im Stadium der Bakterienüberschwemmung, bis in die Agonie, die bakterizide Kraft des Blutes unvermindert fand, ist durch Wilde auf Grund experimenteller Nachprüfung mit Entschiedenheit widersprochen worden. Auch Preisz konstatierte im letzten Stadium der Erkrankung ein Verschwinden der anthrakoziden Kraft des Serums. Die Alkaleszenz des Gesamtblutes wie des Serums nimmt bei tödlicher Milzbrandinfektion dauernd ab (v. Rigler).

Erwähnt sei endlich, daß bei nicht tödlicher Infektion mit abgeschwächten Kulturen nach den Untersuchungen von Bitter (1888) und O. Metschnikoff an Hammeln und Kaninchen die Bakterien dauernd lokalisiert bleiben und an der Injektionsstelle allmählich der Vernichtung anheimfallen, ohne überhaupt jemals an entfernte Stellen des Organismus zu gelangen. Gamaleïa ist freilich anderer Ansicht und glaubt, daß auch in diesem Falle eine allgemeine Verbreitung der Bakterien zustande kommt, bis die letzteren durch die bakterienfeindlichen Kräfte des Körpers zerstört werden.

c) Ausscheidung der Bakterien.

Die Ausscheidung der Bakterien aus dem Körper geht sehr frühzeitig, auf verschiedenen Wegen, von statten. Nieren, Darm, Magen, Galle usw. sollen bei Meerschweinchen schon 4—6 Stunden nach subkutaner Infektion Milzbrandbakterien enthalten können (Pernice & Scagliosi). Im besonderen sind es die Nieren, die für die Ausscheidung in Betracht kommen (Philipowicz). Die von Wyssokowitsch (1886), Boccardi u. a. vertretene Anschauung, daß die Nierengefäße im unversehrten Zustande für Milzbrandkeime nicht durchgängig seien, sondern erst bei pathologischen Veränderungen, speziell Blutungen, den Bakteriendurchtritt gestatten, erscheint freilich durch Beobachtungen von Biedl & Kraus in Frage gestellt. Die genannten Forscher konnten nämlich bei Hunden und Kaninchen nach intravenöser Injektion den Uebergang der Milzbrandbacillen in den Harn unter Umständen schon innerhalb weniger Minuten beobachten, zu einer Zeit also, die nachweislich zur Entstehung schwerer Läsionen noch nicht ausgereicht hatte. Auch Trambusti & Maffucci, die außer im Harn auch in den Faeces regelmäßig Milzbrandbacillen nachweisen konnten, betonen nachdrücklichst, daß dabei in den Nieren oder in der Darmschleimhaut mikroskopisch irgendwelche histologischen Veränderungen, wie Nekrose oder Hämorrhagien, niemals zu erkennen waren. Das Auftreten der Bakterien in der Galle wurde von Trambusti & Maffucci in einem einzigen Falle beobachtet und zählt wohl zu Seltenheiten. Die Galle wird sowohl bei subkutaner wie intravenöser Injektion so gut wie regelmäßig steril gefunden (Bernabei, Koschin, Tkatschenko). Uebergang der Bakterien in die Milch der infizierten Tiere ist durch Sirena konstatiert, dagegen durch Weleminsky, sowie Basch & Weleminsky u. a. bei Meerschweinchen entschieden in Abrede gestellt worden. Bei 6 säugenden Tieren dieser Art wurden nach subkutaner Impfung niemals Milzbrandkeime in der Milch angetroffen. Auch bei schutzgeimpften, also mit abgeschwächten Kulturen infizierten Kühen werden Milzbrandbacillen in der Milch regelmäßig vermißt (Nekljudow, Raebiger, Burow [1912]). Bei Kühen, die von tödlichem Milzbrand befallen werden, gehen die Milzbrandbacillen offenbar erst kurz vor dem Tode in die Milch über,

wenigstens konnte sie Mc. Fadyean (1909) nur bei verendeten Tieren, nicht aber in der Milch der lebenden Kühe nachweisen.

Zu lebhaften Erörterungen und zahlreichen Experimenten hat endlich auch die Frage nach der placentaren Uebertragung der Milzbrandbakterien Anlaß gegeben. Sicherlich stellt die Placenta einen Wall dar, den Milzbrandkeime ebenso wie andere Mikroorganismen oder selbst gelöste Substanzen (Toxine, Antitoxine usw.) nicht einfach ungehindert passieren können. Das haben die älteren Beobachtungen der ersten Untersucher (Davaine, Brauell, R. Koch) schon gelehrt und spätere Versuche von Chauveau, Straus & Chamberland, Morisani, Birch-Hirschfeld, Wolff, Malvoz, Massa u. a. weiter bestätigt. Immerhin aber ist die Möglichkeit eines placentaren Durchtritts der Bakterien nicht von der Hand zu weisen, und es lassen namentlich eine größere Reihe von Beobachtungen am Menschen keinen Zweifel, daß auch unter natürlichen Verhältnissen eine Milzbrandinfektion sehr wohl auf den Fötus übertragen werden kann (Marchand, Paltauf, Rostowzew, Hofmann).

Ein gewisses Interesse beanspruchen daher die Bedingungen, unter denen die Milzbrandbacillen aus der mütterlichen in die fötale Placenta gelangen und in den kindlichen Organismus eindringen. Ganz allgemein scheint dies überhaupt nur bei tödlich verlaufender Infektion der Fall zu sein, während Beobachtungen, denen zufolge eine in Heilung übergehende Milzbranderkrankung der Mutter eine Infektion des Fötus zur Folge hat, nicht vorliegen dürften. Im übrigen aber spielen, wie sich aus den vielfachen experimentellen Feststellungen ganz unzweifelhaft ergibt, neben der Virulenz der Kulturen besondere Eigentümlichkeiten der verschiedenen Tierarten eine geradezu entscheidende Rolle. Außer den bereits erwähnten positiven Befunden beim Menschen, denen freilich auch negative gegenüberstehen (Morisani, Kolessnikow, Eppinger), hat man hauptsächlich bei Meerschweinchen, weit seltener schon bei Kaninchen, die Jungen der infizierten Muttertiere mit Milzbrandbacillen behaftet gefunden. Alle Forscher bestätigen indessen übereinstimmend, daß es sich auch hier keineswegs etwa um die Regel, sondern lediglich um Ausnahmefälle handele, die man immer nur an einer sehr beschränkten Anzahl von Individuen beobachten könne. So konstatierte Rosenblath eine placentare Uebertragung bei 9 Meerschweinchenföten 3mal, Latis in 15 Versuchen 8mal, Lubarsch (1891) bei Meerschweinchen in etwa der Hälfte der Fälle, bei Kaninchen ganz vereinzelt, Birch-Hirschfeld unter 3 Kaninchen bei 2 Tieren mit 5 Föten, nicht aber bei den 6 Föten des dritten Tieres, Malvoz bei 32 Kaninchenföten nur 2mal, während Wolff bei der Infektion von 9 Muttertieren (Kaninchen und Meerschweinchen) in den fötalen Organen mikroskopisch niemals, kulturell auf 156 Röhrchen 6mal und mittels Verimpfung auf Mäuse und Meerschweinchen 3mal Milzbrandbacillen nachweisen konnte. Weiße Mäuse lassen demgegenüber eine Infektion des Fötus so gut wie niemals zustande kommen (Morisani, Birch-Hirschfeld, Lubarsch), und auch bei Ratten konnte Lubarsch in keinem einzigen Falle eine derartige Uebertragung feststellen. Ebenso dürften sich Schafe nach den Untersuchungen von Gordzialkowski in dieser Hinsicht den letztgenannten Tierarten anreihen. G. infizierte 20 trächtige Schafe subkutan mit Milzbrand und erhielt, nachdem die Tiere innerhalb 40—50 Stunden eingegangen waren, bei der Untersuchung der Embryonen (23) mit Hilfe von Kulturverfahren und Impfung nur auf 3 unter 432 Kulturen ganz spärliche und kümmerliche Kolonien. Bei 2 trächtigen Ziegen endlich fand Birch-Hirschfeld die fötalen Organe infiziert, bei einer trächtigen Hündin dagegen nicht. Es möge an dieser Stelle betont werden, daß die natürliche Empfänglichkeit der Tierarten mit diesen Verhältnissen kaum in unmittelbarem Zusammenhang stehen kann, insofern als z. B. gerade die hochempfänglichen Mäuse einen placentaren Durchtritt der Keime ebenso sicher verhindern, wie die weit weniger empfänglichen Ratten und Hunde, anderseits aber die sehr resistenten Ziegen einen solchen Uebergang gestatten.

Daß die Virulenz der Kulturen und die Dauer des Krankheitsverlaufs von Bedeutung für die fötale Infektion sind, ist namentlich durch Koubassoff, Simon und Lubarsch hervorgehoben worden. Je virulenter das

Impfmaterial, desto sicherer kann auf den Uebergang in den kindlichen Organismus gerechnet werden; andererseits darf der Krankheitsverlauf kein allzu rascher sein, weil sonst den Bakterien die Zeit fehlt von der mütterlichen in die fötale Placenta hindurchzuwachsen. So konnte Lubarsch feststellen, daß bei Tieren, die er 20—24 Stunden nach der Infektion tötete, niemals ein Uebergang in das fötale Blut stattgefunden hatte. Das Eindringen der Bakterien wird natürlicherweise durch Läsionen der Placenta sehr erheblich begünstigt, und es erklärt sich somit wohl ohne weiteres, daß gerade bei langsam fortschreitendem Infektionsverlauf die allmählich auftretenden kleinsten Hämorrhagien einen locus minoris resistentiae schaffen. Malvoz will bei Meerschweinchen sehr häufig, seltener bei Kaninchen derartige Veränderungen in der Placenta angetroffen haben und damit das bei der erstgenannten Tierart viel häufigere Ergebnis der placentaren Infektion erklären. Daß indessen auch bei scheinbar völlig intakter Placenta ein Durchtritt nicht ausgeschlossen ist, kann auf Grund vielfacher sorgfältiger mikroskopischer Untersuchungen mit Bestimmtheit behauptet werden (Birch-Hirschfeld, Latis u. a.). Der Uebergang der Milzbrandbacillen vollzieht sich dabei nach Birch-Hirschfeld in der Weise, daß entweder vereinzelte Keime durch das Epithel der Chorionzotten hindurchtreten oder aber die Bakterien „aus den feineren, von zelligen Wänden begrenzten Bluträumen der Placenta materna in das Gewebe der zwischen den Läppchen der letzteren verlaufenden epithellosen sog. Haftzotten“ hineinwachsen.

Die Frage, ob nicht die fötalen Körpersäfte vielleicht dem Eindringen und der Ansiedelung von Milzbrandkeimen spezifisch antibakterielle Hindernisse entgegensetzen, ist bisher auffälligerweise kaum in Betracht gezogen worden. Da fast alle Untersucher mit großer Uebereinstimmung konstatieren, daß selbst bei positiven Befunden die Zahl der Keime in Blut und Organen des Fötus stets eine äußerst geringfügige zu sein pflegt und weit hinter der des mütterlichen Blutes zurücksteht, wäre es sehr wohl denkbar, daß auch bei dem Milzbrand gerade dem fötalen Organismus besondere bakterienfeindliche Kräfte und Stoffe zur Verfügung stehen. Aehnliches ist bekanntlich bei manchen anderen Infektionskrankheiten schon beobachtet (Diphtherie).

Endlich bleibe nicht unerwähnt, daß Lingard bei Kaninchen einen Fötus im Mutterleibe mit Milzbrand infizierte, mit dem Erfolge, daß nur dieser Fötus einging, während die übrigen Föten und das Muttertier am Leben blieben.

IV. Verbreitung und Uebertragung des Infektionsstoffes unter natürlichen Verhältnissen.

Die auffälligen Beziehungen der Krankheit zu gewissen Oertlichkeiten ließen Pasteur (1880) vermuten, daß der Boden dabei eine entscheidende Rolle spielen müsse, und er stellte sich vor, daß die vergrabenen Tierkadaver als die eigentliche Brutstätte für Milzbrandsporen anzusehen seien und die tieferen Bodenschichten mit infektiösem Material durchseuchten. Aus der Tiefe sollte dann der Transport der Krankheitskeime an die Oberfläche wesentlich durch die Regenwürmer besorgt werden, welche die Sporen in ihren Darmtractus aufnähmen. An der Bodenoberfläche würde hierauf der Infektionsstoff deponiert, durch Staub und Wind weiter verbreitet und auf den Futterstoffen abgelagert.

Die Pasteursche Lehre fand Anhänger und man forderte schon als Radikalmittel gegen den Milzbrand die Bekämpfung der Regenwürmer (Rohlfs, Reclam). Erst R. Koch (1881) konnte das Irrige und Unhaltbare dieser Anschauungen dartun, indem er darauf hinwies, daß die Entstehung der Milzbrandsporen in der Tiefe des Erdbodens wahrscheinlich kaum möglich sei, unter gewöhnlichen Verhältnissen aber sicherlich nicht dort, vielmehr an der Oberfläche erfolge, ein Transport durch Regenwürmer in der von Pasteur gedachten Weise also überhaupt gar nicht in Frage komme. Aus späteren sorgfältigen Untersuchungen Kitasatos geht hervor, daß in

der Tat die Sporenbildung des Milzbrandbacillus schon in $^1/_2$—1 m Tiefe eine sehr unvollkommene ist, in $1^1/_2$ m Tiefe höchstens im Monat Juli noch stattfindet, durch die gleichzeitige Anwesenheit von Fäulnisbakterien jedoch auch hier meist unterdrückt zu werden pflegt. Daß die somit mindestens als entbehrlich charakterisierte Regenwürmer-Hypothese aber auch tatsächlich unrichtig war, konnte durch die weitere Feststellung experimentell erwiesen werden, daß Regenwürmer gar nicht imstande sind, aus einer mit Milzbrandsporen infizierten Erde die Keime in sich aufzunehmen (R. Koch). Die Regenwürmerfrage durfte damit für den Milzbrand als endgültig abgetan angesehen werden und, wenn späterhin noch gelegentlich der Versuch gemacht worden ist, die Beweiskraft der Kochschen Ermittelungen abzuschwächen (Bollinger 1886), so hat die weitere Forschung doch in unzweifelhafter und überzeugender Weise zugunsten R. Kochs entschieden.

Die Verbreitung des Infektionsstoffes vollzieht sich in der Natur, wie Koch schon sehr bald erkannt hatte, derart, daß nicht die vergrabenen, sondern gerade die unbeerdigten, frei liegenden Milzbrandkadaver die Keime ausstreuen, die nun an der Bodenoberfläche unter günstigen Entwickelungsbedingungen zur Sporenbildung schreiten. Aus den Körperöffnungen der gefallenen Tiere ergießen sich stets reiche Mengen blutig gefärbter, bakterienhaltiger Flüssigkeit, alle bei der Sektion oder dem Zerschneiden des Fells austretenden, mit Blut vermischten Abgänge enthalten gleichfalls Milzbrandbacillen, endlich pflegen die Tiere auch schon während der Krankheit blutige Ausflüsse und blutigen Harn abzusondern — kurz, jedes milzbrandinfizierte Individuum, namentlich aber jeder Milzbrandkadaver, gibt an seine Umgebung eine erhebliche Bakterienmenge ab. Bei genügender Wärme und Feuchtigkeit kommt es nun sehr bald zur Entwickelung von Sporen, wobei schon die eiweißreichen tierischen Körpersäfte, mit denen die Bacillen ausgeschieden werden, sowie namentlich die Fäkalien (Feser, Schrakamp, Kitt 1885) ein günstiges Nährsubstrat darstellen; auch Substanzen des Erdbodens sind gewiß förderlich. Eine größere Anzahl von Pflanzenstoffen ist, wie Koch zeigen konnte, (vgl. S. 597), hierfür sehr wohl geeignet, ebenso scheint der Kalkgehalt des Bodens infolge der damit ermöglichten Bindung der Pflanzensäuren (Behring 1889) ins Gewicht zu fallen. Die Pflanzen selbst lassen Milzbrandkeime in ihrem Innern nicht zur Entwickelung gelangen; weder von der Wurzel aus, noch durch verletzte Blätter und Stengel vermögen Milzbrandbacillen in das Pflanzengewebe einzudringen (Müllschitzky).

Es bedarf keiner weiteren Ausführungen, daß das epidemiologisch so entscheidende Ereignis der Sporenbildung sich nun nicht etwa buchstäblich an der „Oberfläche" des Bodens vollzieht, sondern sehr wohl auch, wie die Ermittelungen von Soyka, Kitasato u. a. gezeigt haben, bis in eine gewisse Tiefe noch zu verfolgen ist. Nur ist hier sehr bald, in erster Linie infolge der abnehmenden Temperatur, eine Grenze gezogen, und damit für gewöhnlich, im Gegensatz zu der alten Pasteurschen Vorstellung, die Persistenz des Infektionsstoffes auf die alleroberflächlichsten Bodenschichten beschränkt.

Nach alledem erklärt es sich ungezwungen, daß der Platz, an dem ein Tier an Milzbrand gefallen, eine Quelle weiterer Infektionen

abzugeben pflegt. Vermöge ihrer sehr erheblichen Resistenz gegenüber äußeren Schädigungen können sich die einmal gebildeten Milzbrandsporen zunächst an Ort und Stelle für längere Zeit fest einnisten, dann aber auch bei Verschleppung in die nähere oder entferntere Umgebung eine dauernde Infektionsgefahr bedingen. Durch stärkere Niederschläge, Ueberschwemmungen usw. wird eine Verbreitung der Keime über weite Strecken und eine Durchseuchung der Wiesen und Weideplätze in erster Linie herbeigeführt. Daneben stehen begreiflicherweise noch viele andere Wege der Uebertragung offen. So berichtet SILBERSCHMIDT über die interessante Beobachtung, daß eine Roßhaarspinnerei für Rinder den Infektionsherd darstellte, indem der sporenhaltige Staub der Fabrik auf einem Misthaufen gesammelt wurde, der später zur Düngung der Wiesen und Felder diente. In ganz ähnlicher Weise konnte RAVENEL (1898) einen Zusammenhang zwischen Milzbranderkrankungen und den Abwässern einer Gerberei nachweisen. Auch GÄRTNER & DAMMANN beobachteten einen solchen Fall.

Nach SIRENA & SCAGLIOSI halten sich Milzbrandsporen in feuchter oder trockener Erde 2—3 Jahre, in Trinkwasser 17, in Jauche unter Umständen 15 Monate. WOLFFHÜGEL & RIEDEL wollen sogar gefunden haben, daß im Fluß-, Brunnen- und Leitungswasser eine Vermehrung der Milzbrandbakterien stattfände, was indessen von BOLTON bestritten wird. Dagegen gibt letzterer an, daß Milzbrandsporen im gewöhnlichen Wasser 1 Jahr haltbar seien. Nach HOCHSTETTER, SIRENA u. a. können Sporen mindestens 3—6 Monate im Wasser lebensfähig und virulent bleiben. Von der ganz außerordentlichen Widerstandsfähigkeit des Milzbrandcontagiums gibt auch die Beobachtung einen Begriff, wonach Kiesgruben, in denen Milzbrandkadaver verscharrt worden waren, nach 12 bzw. 20 Jahren noch virulente Sporen enthielten, die zum plötzlichen Ausbruch des Milzbrandes Veranlassung gaben, als der Kies zur Aufschüttung benutzt wurde (cf. WANCKE, KISSUTH, MÜLLER u. a.).

Die Infektion der Tiere erfolgt in der Weise, daß sie mit dem Futter Milzbrandsporen aufnehmen. Diese Tatsache erkannt und namentlich gegenüber PASTEUR nachdrücklichst betont zu haben, ist das große Verdienst R. KOCHS. Er zeigte, daß der Milzbrand in der weit überwiegenden Mehrzahl aller Fälle, ja geradezu ausschließlich, auf dem Wege der Nahrungsaufnahme akquiriert wird und sich damit als Fütterungs- oder Darmmilzbrand charakterisiert. Daher ist es verständlich, daß das Vieh, Rinder und Schafe, nicht nur im Sommer, im Freien und auf Weide- und Tränkplätzen von Milzbrand heimgesucht wird, sondern daß auch unter anderen Bedingungen durch infiziertes Futter (Rübenschnitzel, Heu, Mais usw.) Stallinfektionen, selbst in den Wintermonaten, hervorgerufen werden können. Der Nachweis der Krankheitskeime in dem verdächtigen Futter oder Wasser ist nicht immer leicht zu erbringen, obwohl es scheint, daß unter natürlichen Verhältnissen eine sichere Infektion auf dem Wege der Sporenfütterung nur nach Aufnahme größerer Sporenmengen zustande kommt (OPPERMANN). Immerhin aber ist der Nachweis doch in einer Reihe von Fällen geglückt. So hat man mehrfach in stark verunreinigtem Wasser, dessen Genuß bei Tieren Milzbrand hervorgerufen hatte, den Erreger aufgefunden (GALTIER, DIATROPTOFF u. a.). FRANK (1886) entdeckte Milzbrand-

keime in dem Lehmboden eines Futterraums, auch Rembold teilt einen analogen Befund mit.

Neben dem Fütterungsmilzbrand spielen andere Infektionsarten bei Tieren eine nur untergeordnete Rolle. Impfmilzbrand kommt gelegentlich dadurch zustande, daß die Tiere entweder durch sporenhaltiges, kratzendes Futter, wie Disteln, Gerstenähren usw. sich von der Maul- und Rachenschleimhaut aus infizieren (Pasteur) oder aber infolge leichter Hautverletzungen, Insektenstiche u. dgl. an Hautmilzbrand erkranken. Auch die Uebertragung durch Fliegen ist zu berücksichtigen (Schuberg & Böing). Ob ein primärer, auf dem Wege der Inhalation erfolgender Lungenmilzbrand bei Tieren unter natürlichen Verhältnissen überhaupt vorkommt, muß bezweifelt werden. Einwandfreie Beobachtungen dieser Art scheinen wenigstens bisher nicht vorzuliegen. Ein von Cadéac & Mallet an Schafen in der Weise ausgeführter Versuch, daß mittels eines Schlauches gesunde Tiere mit milzbrandinfizierten an den Köpfen zusammengebunden wurden, bis die letzteren starben, hatte ein negatives Ergebnis. Eine Uebertragung der Infektion erfolgte nicht.

Nur ein Punkt noch bedarf der Erwähnung. Da der Krankheitsstoff durch ein infiziertes Medium, das Futter, den Tieren zugeführt wird, so muß das Vorkommen sporadischer Erkrankungen auf einem Weideplatz, mehr noch in einem Stalle, als höchst auffällig bezeichnet werden. Würde sich beim Milzbrande die Infektion hauptsächlich nur von Individuum zu Individuum mitteilen, so wäre dies schon eher begreiflich, bei einer zentralen, alle Tiere in gleicher Weise gefährdenden Infektionsquelle aber ist es auf den ersten Blick nicht recht einleuchtend, weshalb z. B. in dem Bestande eines Rinderstalles gelegentlich nur ein einziger Milzbrandfall vorkommt, die übrigen Rinder aber verschont bleiben.

Es könnte ja hierbei die Menge und Verteilung des Infektionsstoffes, also der Sporen, eine Rolle spielen, derart, daß eben in manchen Fällen nur vereinzelte Individuen überhaupt in die Lage kämen, etwas davon aufzunehmen, und sicherlich wird man diesem Moment eine außerordentlich große, vielleicht entscheidende Bedeutung beizumessen haben. Andererseits darf aber noch, wie ich glaube, ein weiterer, bisher wenig berücksichtigter Umstand Beachtung beanspruchen. Es ist in hohem Maße wahrscheinlich, daß der Milzbrand gerade unter den Rindern in milderer Form und zugleich weit verbreiteter auftritt, als man glaubt oder auch festzustellen vermag; nur tödliche oder mit schweren Allgemeinerscheinungen, örtlichen Anschwellungen usw. einhergehende Erkrankungen werden als Milzbrandfälle registriert, während ohne Frage leichtere Erkrankungsformen, die vielleicht höchstens mit kurzem Fieber, leicht verminderter Freßlust usw. verbunden sind, sehr häufig übersehen oder nicht nach ihrem wahren Charakter erkannt werden, ja wohl überhaupt schwer als Milzbrand diagnostiziert werden können. Daß derartiges vorkommt und daß bei dem Milzbrand, ebenso wie ausnahmslos bei sämtlichen bisher genauer studierten Infektionskrankheiten, neben den schweren auch ganz leichte Fälle auftreten können, wird man ohne weiteres annehmen dürfen und damit die auffällige Tatsache der scheinbar ganz isolierten Erkrankungen dem Verständnis näher führen. So vertritt z. B. Mac Fadyean den Standpunkt, daß in Milzbranddistrikten und infizierten Beständen schon eine Temperatur-

steigerung unter Umständen auf Milzbrand zurückzuführen ist und daß regelmäßige Temperaturmessungen meist den ersten sicheren Anhaltspunkt für die Infektion bieten. Vgl. auch Hutyra & Marek. Für die Richtigkeit dieser Anschauungen dürfte ferner die Tatsache sprechen, daß zufolge experimenteller Feststellungen die Empfänglichkeit der Rinder weit hinter dem Grade zurückbleibt, den man nach den bisherigen Beobachtungen über Schwere und Verlauf der Spontanerkrankungen eigentlich voraussetzen müßte (vgl. S. 620).

Der Milzbrand des Menschen befällt vornehmlich solche Personen, die nach ihrem Berufe mit der Pflege von Tieren oder der Verarbeitung tierischen Materials beschäftigt sind (vgl. Mosebach, Lindemann, Becker u. a.). In Rußland erkrankten in den Jahren 1904—1909 durchschnittlich pro Jahr 16000 Menschen, in Italien 1890—1900 jährlich ca. 2100 Menschen. Deutschland ist in dieser Hinsicht erheblich günstiger gestellt. Nach den Jahresberichten über die Verbreitung der Tierseuchen im Deutschen Reich erkrankten in den Jahren 1900—1908 in Deutschland insgesamt 1042 Personen an Milzbrand, bei einer gleichzeitigen Erkrankungsziffer unter den Tieren von 49458. Im Jahre 1910 betrug die Zahl der Milzbrandfälle 287, hierunter 40 mit tödlichem Verlauf.

Gewisse industrielle Betriebe stellen zu den Milzbranderkrankungen des Menschen ein erhebliches Kontingent. In Roßhaarspinnereien, Gerbereien*), Bürsten- und Pinselfabriken, bei Woll- und Lumpensortierern tritt der Milzbrand des öfteren auf, kommt aber auch bei Pelz- und Handschuhverfertigern, Sattlern, Schuhmachern usw. vor. Becker berichtet über Milzbrand bei Schauerleuten, Hafen- und Speicherarbeitern, Risel beobachtete einen Milzbrandfall bei Verarbeitung von Drogen, zu deren Verpackung rohe Häute dienten. Ferner sind unter Umständen Schlächter, Schäfer, Abdecker, Landwirte und Viehbesitzer, Fleischbeschauer usw. gefährdet, und auch Fälle von Laboratoriumsinfektion bei Bakteriologen und Laboratoriumsdienern sind nicht unbekannt.

Im Gegensatz zu dem fast ausschließlich stomachalen Infektionsmodus der Tiere kann der Mensch auf dem Wege der Impfung, von der äußeren Haut aus, durch die Nahrung und durch Inhalation den Krankheitskeim aufnehmen. Am häufigsten ist der Hautmilzbrand des Menschen, der sich von kleineren Verletzungen und Schrunden der äußeren Haut aus entwickelt und mit Vorliebe die mit frischen Teilen von Milzbrandtieren umgehenden Personen, wie Schlächter und Abdecker, befällt. Aber auch in Gerbereien, Kammgarn- und Roßhaarspinnereien usw. tritt der Milzbrand gerade in dieser Form, unter dem Bilde der „Pustula maligna" auf. Es ist das Verdienst von Davaine & Raimbert, zuerst die Milzbrandnatur der Pustula maligna erwiesen zu haben.

Seltener schon erfolgt die Infektion auf dem Wege der Atmung. Die „Woolsorters disease" ist eine unter den Lumpensortierern und Wollarbeitern zuerst in England bekannt gewordene und weitverbreitete Krankheit, die sich sehr bald als Lungenmilzbrand herausstellte (Greenfield) und in ihrem Wesen vor allen Dingen durch

*) Die vielfach verbreitete Anschauung, wonach wesentlich ausländische Felle als milzbrandgefährlich zu betrachten seien, ist nicht zutreffend. Auch die Verarbeitung einheimischer Häute, besonders von Schaffellen, führt nachgewiesenermaßen oft genug zu Milzbranderkrankungen (Garrels, Hueppe u. a.).

die eingehenden Untersuchungen EPPINGERS klargelegt worden ist. Es werden hier mit dem Staube des verarbeiteten Materials Milzbrandsporen eingeatmet, die nun auskeimen, um alsdann in Stäbchenform den Lymphbahnen entlang sich in Lunge, Pleura und Bronchialdrüsen weiter zu verbreiten und schließlich eine Allgemeininfektion herbeizuführen (EPPINGER, PALTAUF).

Auf das Vorkommen des primären Darmmilzbrandes beim Menschen endlich haben BOLLINGER (1872) und E. WAGNER zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt. Diese Art der Infektion ist nicht allzu häufig und ereignet sich meist dann, wenn Personen, die mit sporenhaltigem Material, wie Fellen, Borsten, Haaren usw. zu tun haben, ohne vorhergehende gründliche desinfizierende Reinigung ihre Mahlzeiten einnehmen (vgl. STEIN). Auf gewissen Nahrungsmitteln, wie z. B. Brot (TROITZKY), Butter (SCALA & ALESSI), oder Obst (CELLI) halten sich Milzbrandsporen relativ lange. Einen Fall von Milzbrand des Menschen nach Wassergenuß beschreiben ZIA NOURY & HAIDAR. Der Genuß des Fleisches von milzbrandkranken Tieren pflegt dagegen in der Regel keine Darminfektion zu veranlassen, offenbar deshalb, weil die Krankheitserreger sich hier nicht in der von der Darmschleimhaut aus allein wirksamen Form der Sporen vorfinden und daher auch schon durch die Zubereitung des Fleisches (Kochen, Braten usw.), bzw. durch die weitere Verarbeitung zu Würsten und Dauerware meist unschädlich gemacht werden (vgl. HUTYRA 1908). Daß natürlich bei längerer und namentlich unzweckmäßiger Aufbewahrung milzbrandigen Fleisches in feuchter, warmer Atmosphäre Sporenbildung erfolgen, und so der Genuß dieses Materials schließlich doch Darmmilzbrand hervorrufen kann, ist experimentell durch SCHMIDT-MÜHLHEIM festgestellt und durch die klinisch epidemiologische Beobachtung mehrfach bestätigt. Ebenso versteht es sich von selbst, daß milzbrandinfizierte Fleischwaren und sonstige Nahrungsmittel, auch wenn sie den Erreger nur in Bacillenform enthalten, von der Schleimhaut der Lippen, des Mundes, Rachens usw. aus gefährlich werden können.

V. Krankheitsformen, Krankheitsverlauf und pathologische Veränderungen.

Der Milzbrand des Rindes tritt am häufigsten als akut fieberhafte Erkrankung ohne äußere Lokalisation auf. Die Temperatur steigt plötzlich auf 41—42° an, während die Tiere gleichzeitig Allgemeinerscheinungen in Gestalt von großer Hinfälligkeit und Benommenheit darbieten. Unter Umständen gesellt sich hierzu noch Atemnot, Hämaturie und blutiger Ausfluß aus den natürlichen Körperöffnungen, namentlich aus dem After. Der Tod der Tiere erfolgt gewöhnlich nach 1—2 Tagen unter Zittern und Krampferscheinungen.

Nicht selten nimmt die Krankheit aber auch einen etwas anderen, und zwar ganz rapiden Verlauf, derart, daß scheinbar völlig gesunde Tiere im Stalle oder auf der Weide plötzlich umfallen und in wenigen Minuten, höchstens wenigen Stunden, verenden. Man pflegt diese Form als Anthrax acutissimus oder als apoplektiformen Milzbrand zu bezeichnen. Hierzu sind ebenfalls die oft genug zu beobachtenden Fälle zu zählen, in denen Rinder, die vorher keinerlei Krankheitssymptome aufgewiesen hatten, am Morgen im Stalle tot aufgefunden werden.

Weniger häufig sind subakute Milzbrandfälle beim Rinde, obwohl auch diese vorkommen. Sie gehen mit wiederholten Fieberremissionen einher und erstrecken sich auf 3—7 Tage.

Der äußere Milzbrand des Rindes, der als Milzbrandkarbunkel an den verschiedensten Hautstellen auftreten kann, entwickelt sich entweder als Sekundärerscheinung im Verlaufe des akuten und subakuten Milzbrandes oder als eigentliche Primärerkrankung. Die Karbunkel, die sehr bedeutende Ausdehnung erreichen und gelegentlich die ganze Brust- oder Schulter- oder Halspartie bedecken können, sind kaum schmerzhaft. Auch Karbunkel der Mundschleimhaut und Zunge kommen vor. Die Prognose des Milzbrandkarbunkels ist eine erheblich günstigere als die der nicht lokalisierten allgemeinen Infektionsform.

Bei Schafen verläuft die Krankheit zumeist unter dem Bilde des apoplektiformen Milzbrandes und rafft die Tiere ohne irgendwelche Prodrome plötzlich dahin. Sie brechen zusammen und gehen unter Krämpfen zugrunde. Ein längerer Krankheitsverlauf ist selten und pflegt auch dann nicht mehr als höchstens einige Stunden zu betragen. Ebenso kommen Karbunkel bei Schafen nur ganz ausnahmsweise zur Beobachtung. Pferde sterben gewöhnlich unter akuten Erscheinungen innerhalb von 1—2 Tagen, können aber auch mit Karbunkeln erkranken und in diesem Falle etwas länger, 2—3 Tage, am Leben bleiben. Der Milzbrand des Schweins ist nicht selten durch Karbunkel der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut charakterisiert, geht aber gewöhnlich mit so unbestimmten Symptomen einher, daß Verwechslungen möglich sind und eine Diagnose erst bei der Sektion gestellt werden kann. Auch scheint der Milzbrand des Schweins bei der ziemlich hohen natürlichen Unempfänglichkeit dieser Tierart meist nur leicht, selbst ohne die geringsten Krankheitserscheinungen, zu verlaufen und in Heilung überzugehen, daher mitunter verbreiteter vorzukommen, als man bis vor kurzem noch glaubte. Beim Hunde zeigt der Milzbrand in der Regel die Form des Rachen- und Kehlkopfmilzbrandes (Karbunkel der Schleimhäute), ähnlich wie beim Schwein, doch können auch Darmmilzbrand, sowie Hautkarbunkel beobachtet werden. Das Geflügel, das freilich nur zu Zeiten ausgedehnterer Epizootien gelegentlich erkrankt, zeigt meist stürmischen Krankheitsverlauf, wobei der Tod unter Zittern und Krämpfen ganz plötzlich erfolgen kann. Nur selten zieht sich die Krankheit etwas länger hin, derart, daß die Tiere unter Zeichen allgemeiner Mattigkeit, sowie Dyspnoë, blutigen Diarrhöen usw. nach etwa einem Tage eingehen. Milzbrandkarbunkel können dabei an den verschiedensten Stellen (Kamm, Extremitäten, Zunge, Gaumen usw.) beobachtet werden (Friedberger & Fröhner).

Für den Milzbrand des Menschen ist Verlauf und Prognose im wesentlichen bedingt durch den Infektionsmodus. Der Hautmilzbrand, in der Form der Pustula maligna, ist im allgemeinen als rein lokale Affektion charakterisiert, die in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle bei sachgemäßer Behandlung einen günstigen Verlauf aufweist und zur Heilung führt. An der Eintrittsstelle (Schrunden, Abschürfungen usw.) des Infektionserregers, gewöhnlich Arm oder Gesicht*), kommt es zur Entstehung einer mit serösem, blutig-serösem oder auch leicht eitrigem Inhalt gefüllten Blase und im Anschluß

*) Unter 66 Fällen von Hautmilzbrand, die Korányi beobachtete, waren 41mal das Gesicht, 21mal die oberen Extremitäten befallen.

hieran zu einer furunkel-, bzw. karbunkelartigen Infiltration des Gewebes. Statt einer Pustula maligna können auch mehr oder minder zahlreiche kleinere Bläschen, gewöhnlich kranzartig geordnet, auf der entzündlich geröteten Haut den Beginn der Erkrankung darstellen („auréole vésiculaire“). In der Umgebung des Lokalaffektes macht sich alsdann vielfach eine ödematöse Durchtränkung der Haut bemerkbar, die unter Umständen sehr erhebliche Ausdehnung annehmen und sich z. B. über die ganze Brust- und Rückenhaut erstrecken kann. Fieber fehlt oft, ebenso halten sich sonstige Allgemeinsymptome innerhalb enger Grenzen, solange nicht der Prozeß in ein Stadium schwerer Allgemeininfektion übergeht. Selbst allerschwerste Fälle aber pflegen noch relativ häufig den Ausgang in Heilung zu nehmen. Der Tod kann erfolgen — meist erst nach 6—8-tägiger Krankheit —, sobald es zu einer Generalisierung des Infektionsstoffes im Blute und in den inneren Organen kommt, bisweilen aber auch gewissermaßen infolge rein mechanischer Ursachen, wenn nämlich eine sehr hochgradige ödematöse Infiltration des Halses, des Rachens, des Kehlkopfes usw. eine, selbst auf dem Wege der Tracheotomie nicht mehr zu behebende Erstickung herbeiführt. Nach BECKER liefert die bakteriologische Blutuntersuchung in prognostischer Hinsicht wichtige und geradezu entscheidende Anhaltspunkte. In tödlich verlaufenden Fällen sind regelmäßig intra vitam Milzbrandbacillen im Blute nachweisbar, zum Teil in erheblichen Mengen (bis zu 300—400 Keimen in 1 ccm). Der Befund von Milzbrandbacillen gibt daher stets eine schlechte Prognose, während klinisch schwere Fälle, ohne Bacillen im Blute, in Heilung übergehen.

Lungenmilzbrand und Darmmilzbrand des Menschen treten unter dem Bilde einer schweren, fieberhaften Allgemeinerkrankung auf, oft mit unbestimmten Symptomen, und führen meist nach kurzem und stürmischem Verlauf in wenigen Tagen zum Tode, in der Regel noch ehe der wahre Charakter der Affektion mit Sicherheit erkannt worden ist. Im Gegensatz zur Pustula maligna gibt also der sogenannte „innere“ Milzbrand beim Menschen eine äußerst ungünstige Prognose, indessen ist der Verlauf nicht, wie man früher anzunehmen geneigt war, unter allen Umständen tödlich. Nach EPPINGER beträgt die Sterblichkeit des Lungenmilzbrandes ca. 50 Proz., SCHOTTMÜLLER schätzt sie etwas höher; auch bei dem Darmmilzbrand sind gelegentlich mildere Erkrankungsformen und Heilungen beobachtet worden. Bezüglich der weiteren Einzelheiten des klinischen Bildes sei nur so viel bemerkt, daß der Darmmilzbrand des Menschen nach einem kurzen Prodromalstadium unbestimmter Beschwerden, wie Schwindelgefühl, Kopfschmerz usw., mit heftigsten Intoxikationserscheinungen von seiten des Magendarmkanals einhergeht, bestehend in Uebelkeit, galligem, auch blutigem Erbrechen, lebhafter Schmerzhaftigkeit und Auftreibung des Leibes, sowie profusen, oft blutigen Darmentleerungen. Demgegenüber setzt der Lungenmilzbrand meist plötzlich mit einem Schüttelfrost ein und läßt ausgesprochene bronchitische und pneumonische Erscheinungen in den Vordergrund des Krankheitsbildes treten (starke Dyspnoë, Auswurf von schaumig-klebriger, seltener blutiger Beschaffenheit, stechende Brustschmerzen usw.). Das Sensorium ist meist frei, das Fieber kann relativ geringfügig sein. Auch subnormale Temperaturen kommen vor. Unter Kollaps erfolgt der Tod nach 3—7 Tagen.

Endlich wird als eine seltene Form des menschlichen Milzbrandes die der reinen Milzbrandseptikämie beschrieben, wobei die Krankheit ohne deutliche Eintrittspforte bzw. ohne Primärerscheinungen von seiten der Haut, des Darmes oder der Lungen einfach unter dem Bilde einer schweren Allgemeininfektion verläuft (Baumgarten 1876, Curschmann, Marchand).

Die pathologischen Veränderungen des Milzbrandes bestehen bei Tieren vor allem in einer eigentümlich teerartigen Beschaffenheit des Blutes. Nach Räsanzew ist im Milzbrandblut der Sauerstoff um die Hälfte seines Volumens vermindert, Kohlensäure dagegen und Stickstoff weisen relative Zunahme auf. Daneben findet man mehr oder minder starke Vergrößerung der Milz, die eine tief schwarzrote Farbe und außerordentlich weiche, zerfließliche Konsistenz der Pulpa erkennen läßt, sowie allgemeine sulzig-hämorrhagische Infiltrationen des Bindegewebes. Außerdem sind zahlreiche Hämorrhagien in den verschiedensten Organen, besonders unter dem Epicard, vorhanden, ferner parenchymatöse Schwellung der Leber und der Nieren, Erosionen der Magen- und Darmschleimhaut, namentlich im Bereich der Solitärfollikel und Peyerschen Plaques, und unter Umständen hierselbst furunkulöse Schleimhautschwellung und -Nekrose. Alle diese Erscheinungen sind indessen nur in besonders typischen Fällen vollständig ausgeprägt. Der Sektionsbefund kann ein recht wechselvolles Bild zeigen, so daß bisweilen erst genaueste Untersuchung die Diagnose ermöglicht. Je resistenter eine bestimmte Tierart ist, um so unregelmäßiger scheint sich der Befund zu gestalten. Namentlich hat der Milzbrand des Schweins in neuerer Zeit die Aufmerksamkeit in Anspruch genommen, und aus den zahlreichen, sich mit dieser Frage beschäftigenden Veröffentlichungen geht hervor, daß die pathologischen Veränderungen sehr verschiedenartigen und atypischen Charakter aufweisen können und von anderen Affektionen zunächst oft kaum zu unterscheiden sind; differential-diagnostisch kommen Rotlauf, Schweinepest, Septikämie usw. in Betracht (Dammann & Freese, Horn, Eggebrecht, Schaburow, Strauss, Burggraf, Pfeiler, Seibold u. v. a.).

Der Milzbrand des Schweines zeigt die Neigung zur Lokalisierung. Auch bei der nicht häufigen septikämischen Form ist meistens eine besonders starke Beteiligung des Rachens zu konstatieren. Dammann & Freese (1909) unterscheiden zwei Hauptformen, nämlich den Rachenmilzbrand („Anthraxbräune"), wobei die sonst für Milzbrand charakteristischen Veränderungen, insbesondere die der Milz, vorhanden sein oder fehlen können, und den Darmmilzbrand. Auf eine ganz besonders eng begrenzte Art der Lokalisation haben vor kurzem Elsässer & Siebel hingewiesen. Die Erkrankung beschränkt sich in solchen Fällen lediglich auf einen oder mehrere Gekröslymphknoten, und selbst innerhalb einer und derselben Drüse kann der Prozeß auf einen eng umschriebenen Raum begrenzt sein, während der übrige Teil der Drüse normal erscheint. Veränderungen am Gekröse, bestehend in serös-sulziger Infiltration, gelber bis schwarzroter Verfärbung usw., kommen daneben mitunter vor, doch ist das Gekröse in anderen Fällen vollständig normal. Auch die submaxillaren und retropharyngealen Lymphdrüsen können als einzige Drüsen erkrankt sein. Bemerkenswert ist eben bei dieser rein lokalen Form des Milzbrandes, daß alle übrigen Organe, auch die Milz, keinerlei pathologische Veränderungen darbieten. Milzbrandbacillen können nur in den erkrankten Stellen, sonst in keinem Organ, auch nicht im Blut nachgewiesen werden, und ebenso fällt die Präzipitinreaktion nach Ascoli nur mit Material von dem Lokalaffekt positiv aus. Nach Elsässer wurden im Jahre 1912 auf dem Bremer Schlachthof 267 Fälle von Milzbrand, hauptsächlich rein lokaler Art, ermittelt, in den ersten 5 Monaten des Jahres 1913 schon 214. Auch von anderer Seite wurden diese Beobachtungen

bestätigt (Glage, Schmitz, Junack, Tiede u. a.). Vermutlich hat die Einführung eines neuen Futtermittels (Fischmehl) zum häufigen Auftreten dieser Form des lokalisierten Fütterungsmilzbrands bei Schweinen Anlaß gegeben; Miessner konnte in der Tat im Fischmehl (3 Proben) den Milzbranderreger nachweisen. Vgl. auch Niens. Die sanitätspolizeiliche Beurteilung des streng lokalen Milzbrandes ist offenbar eine schwierige Frage, sie hat in Preußen gegenüber den sonstigen Bestimmungen eine Milderung erfahren (Min.-Erlaß vom 14. 4. 13.).

Beim Menschen sind die Veränderungen im allgemeinen die gleichen. Auch hier zeigt das Blut eine dunkle, lackfarbene, dickflüssige Beschaffenheit, die Milz leicht zerfließliche Konsistenz, während anderseits die Milzvergrößerung, wie auch die Schwellung der Leber, weit weniger ausgesprochen zu sein pflegt, als bei Tieren, und selbst vollständig fehlen kann. Bei Darmmilzbrand konstatiert man im besonderen ausgedehnte ödematöse Infiltration der Schleimhaut mit Hämorrhagien und Karbunkeln, namentlich im Bereich des oberen Dünndarmes, außerdem erhebliche Schwellung der Mesenterialdrüsen. Handelt es sich um Inhalationsmilzbrand, so treten auffällige Veränderungen im Bereiche des gesamten Respirationstractus hervor, die, mit blutig-fleckiger Infiltration der Nasenschleimhaut beginnend, sich in Form von ödematöser Schwellung und Blutungen in Kehlkopf und Trachea bis in die Lungen verfolgen lassen. Die Lungen weisen Infarkte von dunkelblauroter Farbe auf, die Pleura ist verdickt, die Pleurahöhle enthält größere Mengen (2—4 Liter) seröser Flüssigkeit, meist von trübem, weißgelblichem Aussehen.

Endlich sei bemerkt, daß bei Milzbrandleichen, menschlichen sowohl wie tierischen, Totenstarre nur kurz anzudauern oder ganz zu fehlen pflegt. Fäulnis tritt rasch ein.

VI. Diagnose.

Für die Erkennung des Milzbrandes kommt der Nachweis des spezifischen Krankheitserregers, die bakteriologische Diagnose, in erster Linie in Betracht. Man wird sich dieses Hilfsmittels unter allen Umständen zur Sicherung der Diagnose zu bedienen haben. Wissen wir doch, daß der Milzbrand des Menschen nicht selten zur Verwechslung mit anderen Affektionen, wie z. B. Morbus Werlhofii (Jaworski & Nencki), Cholera (Krumbholz), Fleischvergiftung, Typhus, Pneumonie u. a. Veranlassung geben kann und selbst bei der Sektion eine unzweifelhafte Diagnose ohne bakterielle Prüfung kaum gestattet. Auch bei Tieren, namentlich Rindern, würde die einfache klinische Beobachtung, ebenso wie der nicht durch bakteriologische Untersuchung gestützte Sektionsbefund mit der Möglichkeit einer Fehldiagnose zu rechnen haben. Im besonderen kommen hinsichtlich der pathologischen Veränderungen Krankheiten wie Rauschbrand, malignes Oedem, Sepsis, Petechialfieber, Wild- und Rinderseuche usw. differentialdiagnostisch in Betracht (Ostertag). Ueber den Milzbrand des Schweins vgl. oben.

Als allgemeines Gesetz für die **bakteriologische Milzbranddiagnose** gilt, daß mikroskopische Untersuchung, Kulturverfahren und Tierversuch stets nebeneinander anzuwenden sind, wozu sich in bestimmten Fällen noch die Serodiagnostik (Präzipitation) gesellt. Nicht als ob die eine oder andere Art der Untersuchung für sich allein versagte und eine Auffindung

der Milzbrandbacillen nicht gestattete, nur dürfen wir uns nicht, wie zahlreiche Beobachtungen gelehrt haben, auf eine einzelne Methode des Nachweises verlassen und etwa für alle Fälle beschränken. Sehr häufig wird die mikroskopische Untersuchung schon die charakteristischen Formen der Milzbrandstäbchen aufdecken. Namentlich wird dies dann zutreffen, wenn es sich um die Untersuchung von frischem Milzbrandblut, Milzsaft oder sonstigen bakterienreichen Gewebsflüssigkeiten handelt, doch kann selbst hier die einfache mikroskopische Prüfung im Stiche lassen oder zu Täuschungen führen. In noch höherem Maße ist mit dieser Möglichkeit zu rechnen, sobald bereits Fäulnis eingetreten und das Material (Blut, Organsaft usw.) durch eine Reihe andersartiger Mikroorganismen verunreinigt ist. Mit der Kapselfärbung gelangt man alsdann auch nicht zum Ziel. Nach R. Klett sind die Kapseln der Milzbrandbacillen im Kadaverblut bis zum 4. Tage, nach Mehrdorf bis zum 12. Tage, nach Berndt bis zum 13. Tage nachweisbar, nach neueren Untersuchungen (Bongert, Fischoeder u. a.) muß indessen mit einem viel rascheren Verschwinden gerechnet werden. Vor allem aber geben verschiedene andere Bakterienarten gleichfalls Kapselfärbung. So sind z. B. nach den Erfahrungen Berndts in Milz und Blut von Pferden, die nach kurzer Krankheit gefallen sind, dann aber einige Zeit gelegen haben, häufiger kapseltragende Fäulnisstäbchen von milzbrandähnlichem Charakter zu finden. Auch Noetzel (1896) gibt an, daß gewisse Kadaverbakterien der Kapselfärbungsmethode der Milzbrandbacillen zugänglich sind. Die gleichen Erfahrungen machte Bongert. Man ist dann also auf Kulturverfahren und Tierversuch angewiesen, die beide als gleichberechtigte und gleichwertige Methoden nebeneinander stehen und überhaupt in jedem Falle zur Untersuchung herangezogen werden müssen.

Von mancher Seite (Lange, Gottstein 1902, Glynn & Lewis u. a.) wird zwar der Tierversuch als das feinere Reagens empfohlen, das in solchen Fällen, in denen die Kultur versage, noch ein positives Resultat liefere, doch ist meist gerade das umgekehrte Verhältnis beobachtet worden (C. Fraenkel, Bongert, Fischoeder, Käsewurm, Diedrichs u. a.); die Anwesenheit und antagonistische Wirksamkeit anderer, in dem Ausgangsmaterial vorhandener Bakterienarten kann unter Umständen jede Erkrankung der Versuchstiere verhindern, dagegen die Entwickelung isolierter Milzbrandkolonien auf der Agarplatte noch zulassen. Indessen sind auch für Kulturverfahren und Tierversuch die Grenzen der Leistungsfähigkeit verhältnismäßig eng gezogen, da in älterem, fauligem Material der Nachweis des Milzbranderregers auf Schwierigkeiten stößt.

Was die Ausführung der bakteriologischen Untersuchung im einzelnen anlangt, so kommt für die mikroskopische Prüfung das frische Präparat (hängender Tropfen) und die Färbung in Betracht. Neben der einfachen Färbung ist Kapselfärbung, sowie Doppelfärbung nach Gram vorzunehmen. Mac Fadyean gibt an, daß sich durch alkalische Methylenblaulösung (Methylenblau 1 Proz., Natriumbicarbonat 0,5 Proz.) im Milzbrandblut zwischen den Bacillen violett oder purpurrot gefärbte körnige Massen darstellen lassen, die sowohl in frischem als auch in altem Blut, weniger deutlich in Gewebssäften, vorhanden und für Milzbrand spezifisch seien. Es handelt sich bei dieser auch von anderer Seite (Schäffer, Mullie) gemachten

Beobachtung wohl im wesentlichen um die HEIMsche Färbung (vgl. S. 592). Für den kulturellen Nachweis empfiehlt sich Ausstrich des Materials auf Agarplatten oder Agarröhrchen. Als Versuchstiere sind Mäuse oder besser Meerschweinchen zu wählen, denen das verdächtige Material, wenn nötig nach Aufschwemmung in Kochsalzlösung, unter die Haut gespritzt wird.

Als Untersuchungsmaterial sind neben Blut und Gewebssäften der verschiedenen Organe (Milz, Lungen usw.) Lokalaffekte zu berücksichtigen; dementsprechend sind unter Umständen Inhalt der Pustula maligna, Oedemsaft, Darmentleerungen, Sputum, Urin usw. bakteriologisch zu prüfen. Zu bemerken ist, daß bei Sektionsmaterial vom Menschen nicht selten das Blut bakterienarm ist, so daß infolge rasch eintretender Fäulnis der Nachweis auf Schwierigkeiten stoßen kann. EPPINGER empfiehlt daher die Untersuchung der Gehirnventrikelflüssigkeit, aus der die Isolierung der Milzbrandbacillen immer noch am sichersten gelingen soll. Auch die Lungen pflegen für den Nachweis der Bacillen geeignet zu sein (EPPINGER, HITZIG). Bei Tieren (Rindern, Pferden und namentlich Schweinen) können, zumal bei sehr akutem Verlauf, gleichfalls die Milzbrandbacillen im Blute nur äußerst spärlich vorhanden sein. FIORENTINI rät, bei Rindern und Pferden die Mesenterialdrüsen, OSTERTAG, beim Schwein die ödematösen Schwellungen der Rachen- und Kehlkopfgegend zur genaueren Untersuchung auszuwählen. Nach einigen Autoren (SZASZ, STEMMER) gibt die Untersuchung der Lungen gute Resultate; FISCHOEDER empfiehlt Probematerial aus einer oberflächlichen Vene zu entnehmen; nach WULFF ist das Blut peripherer Venen (Ohr- oder Schwanzvene) jedenfalls besser als Milzsaft; CIUCA & STOICESCO fanden Hautstückchen, die getrocknet, abgekratzt, in Bouillon $^1/_2$ Std. auf 65° erhitzt und dann zu Agarplatten verarbeitet werden, für den bakteriellen Nachweis besonders geeignet. CIUCA & STOICESCO konnten auf diese Weise bei fauligem Kadavermaterial selbst nach 14 Monaten noch die Milzbranddiagnose stellen; ähnliche Resultate erhielt PFEILER. Der Darminhalt (Coecum und Rectum) ist nach CIUCA & FENEA bei fauligem Material gleichfalls zum Nachweis von Milzbrandbacillen (Sporen) geeignet. WULFF empfiehlt ganz besonders die Untersuchung des Knochenmarks. In manchen, namentlich frischen Fällen genügt es mitunter, ohne vollständige Sektion des Kadavers mittels einer Spritze von außen durch die Haut etwas Milzsaft zu aspirieren; man erhält so ausreichendes Untersuchungsmaterial. RISSLING hat für den gleichen Zweck ein stiletartiges Instrument angegeben.

Die Versendung verdächtigen Materials an eine bakteriologische Untersuchungsstelle kann in verschiedener Weise erfolgen. Außer Organstücken und Ausscheidungen der oben erwähnten Art kommt in erster Linie Blut in Betracht, das nach mehrfachen Beobachtungen (DAMMANN & FREESE, WULFF u. a.) geeigneter zu sein scheint als Milzsaft. Es wird empfohlen, Blut (oder Milzsaft) in möglichst dicker Schicht auf Objektträgern oder an der inneren Wand eines Reagenzglases zur Antrocknung zu bringen und so zu verschicken (BONGERT, HOSANG, FISCHOEDER 1903 u. a.). OLT schlägt vor, eine gekochte Kartoffel in der Mitte aufzubrechen und die Bruchflächen zum Auftragen des Blutes zu benutzen; die alsdann wieder zusammengelegte Kartoffel läßt sich gut versenden und zugleich längere Zeit für Untersuchungszwecke aufbewahren. Viel Beachtung hat die im FORSTERschen Laboratorium ausgearbeitete Methode der Gipsstäbchen gefunden. Nach MARXER, sowie JACOBSTHAL & PFERSDORFF empfiehlt es sich, Gipsstäbchen, die mit steriler Bouillon imprägniert werden, mit dem verdächtigen Blut oder ähnlichem Material zu bestreichen und in sterilen Reagenzgläsern zu verschicken; durch dieses Verfahren wird, wie Laboratoriumsversuche gezeigt haben, eine rasche Sporenbildung der in dem Ausgangsmaterial vorhandenen Milzbrandbacillen erreicht und damit deren Nachweis auch in älterem, faulem Blut erleichtert. DE BLIECK bestätigt die Brauchbarkeit der Methode, EBERLE gleichfalls, fand aber auch andere Substrate, namentlich Pappdeckel, zum Antrocknen des Blutes geeignet. SCHÜLLER benutzte mit Wasser angefeuchtete, kleinfingerdicke Rollen von Filtrierpapier zum Aufstreichen des Blutes und erhielt damit bessere Resultate als mit der Gipsstäbchenmethode; PREUSSE empfiehlt Blut in dicker Schicht auf Fließpapier einzutrocknen. Nach DAMMANN & FREESE, GRABERT u. a. ist das SCHÜLLERsche Verfahren der Papierröllchen den Gipsstäbchen überlegen, wogegen MÜLLER & ENGLER, sowie FOTH & WULFF die entgegengesetzten Resultate erhielten: FOTH fand kantige Gipsstäbchen besser als runde, MÜLLER & ENGLER geben an,

daß durch feuchten Ton und feuchte Kreide die Leistungsfähigkeit der Gipsstäbchen (infolge schnellerer Sporulation) noch übertroffen wird. Die Versendung lufttrockener Deckglasausstriche leistet in vielen Fällen Gutes (Dammann & Freese, Fischoeder u. v. a.). Nach Heim ist es empfehlenswert, Seidenfäden mit dem verdächtigen Material (Blut, Gewebssaft) zu durchtränken und im Exsikkator zu trocknen; Milzbrandbacillen bleiben hierbei lange Zeit haltbar. Die Ausführungsbestimmungen zu dem deutschen Reichs-Viehseuchengesetz vom 25. Juli 1911 schreiben für die Fälle, in denen das amtstierärztliche Gutachten von einer anderen Untersuchungsstelle nachzuprüfen ist, die Einsendung von 3 lufttrockenen, ungefärbten, nicht erwärmten Deckglaspräparaten vor, sowie Proben von frisch aus einer Ohr- oder Halsvene entnommenem Blut oder von Milzbrei, in dicker Schicht auf 3 Stückchen neuen sauberen Filtrierpapiers (von ca. 10 cm Größe) aufgetragen.

Der Nachweis der Milzbrandbakterien in und auf unbelebten Objekten, z. B. Fellen, Borsten, Lumpen, Heu, Stroh, im Wasser, in der Jauche usw., ist schwierig und glückt, wie bereits früher erwähnt, nur in recht spärlichen Fällen. Der Umstand, daß hier die Milzbrandkeime (Sporen) meist in sehr geringer Zahl, andere, saprophytische Arten dagegen in ganz enormen Mengen vorhanden zu sein pflegen, dürfte dieses Ergebnis ohne weiteres verständlich machen. Auch scheint speziell die keimfreie Kadaverjauche eine hochgradige bakterizide Wirkung auf Milzbrandbacillen auszuüben (Schipp, Stein); freilich nicht auf Milzbrandsporen (Roth). Im Staube einer Gerberei (Rembold) und einer Roßhaarspinnerei (Silberschmidt), auf Büffelhaaren (v. Gruber), Ziegenhaaren (Heim), Roßhaaren (Russ, Athanas), sowie auf ausländischen Tierhäuten (Reichel) wurden Milzbrandkeime gelegentlich nachgewiesen. Nach Gruber verfährt man am besten so, daß man das Untersuchungsmaterial bzw. eine hiervon hergestellte Aufschwemmung zunächst einer $^1/_4$—$^1/_2$-stündigen Erhitzung auf 60—70° unterwirft und damit durch Ausschaltung aller vegetativen Formen eine weitgehende Reinigung bewirkt. Die Schwierigkeiten, die dem Nachweis der Milzbrandbakterien mit Hilfe des Tierversuchs durch gleichzeitige Anwesenheit von Sporen des malignen Oedems erwachsen können, wußte Gruber mit Vorteil in der Weise zu umgehen, daß er die Bouillonaufschwemmungen des verdächtigen Materials vor dem Erhitzen erst einige Zeit unter streng anaëroben Bedingungen bei Brutwärme hielt. Es wurden so die Oedemsporen zum Auskeimen gebracht, die Bacillenformen durch die spätere Erhitzung auf 60—70° abgetötet und die Milzbrandsporen schließlich fast in Reinkultur gewonnen. Zum Nachweis von Milzbrandkeimen in Boden-, Futter-, Wasserproben u. dgl. wurde von Grabert auch die Gipsstäbchenmethode als Anreicherungsverfahren mit Vorteil benutzt.

In differentialdiagnostischer Hinsicht bereitet die Erkennung der Milzbrandbacillen keine Schwierigkeiten. Die Bacillen des malignen Oedems, die ihnen morphologisch nahestehen, sind infolge fehlender Kapselbildung, sowie mit Hilfe von Kultur und Tierversuch jederzeit leicht zu unterscheiden. Das gleiche gilt von manchen, nach Form und Größe an das Aussehen der Milzbrandbacillen erinnernden Fäulnisbakterien. Nur bei der Untersuchung besonderer unbelebter Objekte, wie namentlich von Rübenschnitzeln, Dünger und Stallmist stößt man nicht selten auf Bakterien, die in ihrem morphologischen und kulturellen Verhalten, nach Sporenbildung und Form der Kolonien, eine so weitgehende Uebereinstimmung mit echten Milzbrandbacillen aufweisen können, daß erst genaueste Prü-

fung eine sichere Entscheidung bringt. Oft läßt sich Eigenbewegung, wenn auch schwache, feststellen, vielfach gibt erst der Tierversuch Aufschluß. Zuerst bekannt und genauer studiert waren von milzbrandähnlichen Arten der im Boden gefundene Bac. anthracoides (Hüppe & Wood), Bac. pseudanthracis aus Futtermehl (Burri), Bac. sessilis aus Rinderblut (L. Klein). Seitdem hat man noch viele andere Bakterien dieser Gruppe kennen gelernt, so den Bac. anthracis similis (Mc Farland), Pseudomilzbrandbacillus (Kaesewurm), Bac. anthracis mirabilis (Philipse); weitere Arten wurden von Hoppe u. a. beschrieben.

Eine **Serodiagnostik** des Milzbrandes, wie sie von Lambotte & Maréchal ähnlich der Widalschen Probe beim Menschen versucht worden ist, erscheint aussichtslos, weil nach den Ermittelungen der eben genannten Forscher auch normales menschliches Blutserum, zum Teil in starker Verdünnung, schon agglutinierende Wirkung auf Milzbrandbacillen ausübt. Wohl aber hat das serodiagnostische Verfahren in einer anderen Form der Anwendung zu äußerst günstigen Ergebnissen geführt und praktische Bedeutung erlangt.

Durch Ascoli wurde zuerst gezeigt, daß die Wirkung, die ein präzipitierendes Milzbrandserum auf Extrakte aus Milzbrandkulturen und -organen ausübt, mit Vorteil für diagnostische Zwecke verwertet werden kann. Insbesondere bewährte sich ihm die Präzipitationsmethode gerade dann, wenn es sich um den Milzbrandnachweis bei älteren, in Fäulnis übergegangenen Kadavern und Organen handelte, bei denen die bakteriologische Untersuchung versagte. Man hat nach Ascoli in solchen Fällen nur nötig, einen in besonderer Weise hergestellten Organauszug mit dem Milzbrandpräzipitin in Berührung zu bringen, um an der sofort eintretenden Trübung die Anwesenheit des Milzbrandantigens zu erkennen und damit, auch ohne direkten bakteriellen Nachweis, die Diagnose zu sichern. In zahlreichen Arbeiten hat die Präzipitinmethode, wie sie durch Ascoli & Valenti begründet, durch Ascoli weiter ausgebaut wurde, Nachprüfung und Bestätigung erfahren (Bierbaum, Pfeiler, Roncaglio, Zibordi, Favero, Casalotti, de Gasperi, Granucci, Lebre, Markoff, Ruppert, Flemming, Pressler, Negroni, Leoncini, Fischoeder, Profé, Silva, Szymanowski & Zagaja u. v. a.); besonders eingehend haben Schütz & Pfeiler das Verfahren nach wissenschaftlicher und praktischer Richtung geprüft.

Zur Ausführung der Präzipitinreaktion ist ein Milzbrandserum erforderlich, das sofort oder wenigstens nach kürzester Einwirkungsdauer mit dem Milzbrandextrakt eine Trübung gibt. (Ueber die Gewinnung präzipitierender Milzbrandsera vergl. auch Abschnitt VIII, Seite 682.) Da die Reaktion, wie schon Ascoli & Valenti fanden, keine absolut spezifische ist und auch mit Extrakten aus milzbrandähnlichen Bakterien gelegentlich positiv ausfallen kann, ist es nötig, die hierin liegende Möglichkeit einer Fehldiagnose für die Praxis auszuschalten. Schütz & Pfeiler empfehlen daher, nicht allzu hochwertige Sera für die Präzipitinreaktion zu verwenden, und halten den in gleicher Absicht von Ascoli gemachten Vorschlag, die aus verdächtigen Organen gewonnenen Extrakte etwa 10—100-fach zu verdünnen, für weniger geeignet. Nach den experimentellen Feststellungen von Schütz & Pfeiler lassen sich nämlich die geringen Mengen von „Pseudomilzbrandantigen", wie sie in fauligem Kadavermaterial durch milzbrandähnliche Stäbchen etwa einmal erzeugt werden, überhaupt nur durch äußerst hochwertige Sera nachweisen, reagieren aber nicht auf Sera von mäßigem Präzipitingehalt; andererseits kann bei stärkerer Verdünnung der Extrakte die Reaktion selbst mit sicherem Milzbrandmaterial negativ ausfallen. Zur Extraktbereitung soll nach den

ersten Angaben von Ascoli & Valenti ein Stück des verdächtigen Organs nach Verreibung mit Quarzsand und Behandlung mit Chloroform 6—12 Stunden mit Kochsalzlösung extrahiert werden. Die Hitzebeständigkeit der präzipitablen Substanz gestattet aber, wie Ascoli später feststellte, eine vereinfachte und beschleunigte Extraktbereitung, in Form von Kochextrakten, und macht das Verfahren für die Praxis bequem anwendbar. Ascoli hat für die Anstellung der „Thermopräzipitation" ein eigenes Instrumentarium angegeben. Nach Ascolis Vorschrift wird eine verdächtige Probe mit der 5—10-fachen Menge physiologischer Kochsalzlösung kurz gekocht und das Dekokt durch Filtrierpapier filtriert. Die Thermopräzipitation, d. h. die Verwendung derartiger Kochextrakte zur Anstellung der Präzipitinreaktion, liefert, entsprechend den Angaben Ascolis, auch nach den Erfahrungen der meisten anderen Untersucher zuverlässige Resultate; Schütz & Pfeiler geben den durch langsame Extraktion gewonnenen Auszügen den Vorzug. Schüttelextrakte scheinen keine nennenswerten Vorteile zu bieten (Schütz & Pfeiler). Die Extrakte müssen vollkommen klar sein. Von Organen scheint die Milz für den Antigennachweis (d. h. Extraktbereitung) am geeignetsten zu sein (Roncaglio, Szymanowski & Zagaja u. a.), doch können auch Muskeln (Favero), sowie andere Organe (Lungen, Leber, Nieren, Blut und Exsudate usw.) zur Untersuchung verwendet werden (Schütz & Pfeiler). Als Extraktionsmittel kommen außer gewöhnlicher Kochsalzlösung auch Karbolkochsalzlösung (Schütz & Pfeiler), Essigsäure(1:1000)-Kochsalzlösung (Ascoli, Granucci), destilliertes oder gewöhnliches Wasser (Granucci) usw. in Betracht.

Die Präzipitinreaktion wird als Schichtprobe ausgeführt; das Serum wird unverdünnt, der Extrakt unverdünnt oder verdünnt (vgl. oben) angewendet. Nur eine sofort an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten auftretende ringförmige Trübung ist als positiver Ausfall der Reaktion zu deuten. Die bei allen Serumreaktionen erforderlichen Kontrollen sind auch bei der Milzbrandpräzipitation zu berücksichtigen, doch kann man sich nach Schütz & Pfeiler im einzelnen Falle auf die gleichzeitige Prüfung des Serums mit einem sicheren Milzbrandextrakt und einem normalen Extrakt beschränken.

Nach allgemeiner Erfahrung liefert das Ascolische Verfahren so zuverlässige Resultate, daß seine Anwendung für den praktischen Milzbrandnachweis neben der bakteriologischen Untersuchung durchaus anzuraten ist. Namentlich bei der Prüfung älteren, fauligen Materials führt die Präzipitinreaktion meist allein zum Ziel und zur sicheren Diagnose. Für praktische Zwecke ist der spezifische Charakter der Reaktion so ausgesprochen, daß sowohl der positive als der negative Ausfall zu ganz bestimmten Schlüssen berechtigen (Ascoli, de Gasperi, Schütz & Pfeiler u. v. a.). Die Angabe Fischoeders, daß auch in solchen Fällen, in denen das Vorhandensein von Milzbrand ganz ausgeschlossen ist, häufig eine Präzipitation auftrete, steht mit den sonst vorliegenden Erfahrungen und Berichten in Widerspruch und ist in einer späteren Veröffentlichung (1913) von ihm selbst wieder zurückgenommen worden. Die Leistungsfähigkeit und der praktische Wert des Verfahrens werden ganz besonders durch Beobachtungen illustriert, die für die außerordentliche, nahezu unbegrenzte Haltbarkeit des Antigens zeugen. Organstücke, die 500 bis 550 Tage der Fäulnis überlassen waren, gaben in Versuchen von Schütz & Pfeiler noch deutliche Präzipitinreaktion; Granucci erzielte das gleiche mit Organen, die 11 Jahre in Alkohol gelegen hatten. Nach Zibordi wird durch Konservierung des Materials in Alkohol, Glyzerin und Formalin die Präzipitinreaktion nicht geschädigt, was jedoch Granucci für Formalin nicht bestätigt. Der Antigennachweis in Milzbrandhäuten (Pfeiler & Neumann) kann mit Vorteil zur Prüfung von importierten Fellen verwendet werden (Negroni). Für die Nahrungsmittelkontrolle ist es von Bedeutung, daß nach den Untersuchungen Silvas die Verarbeitung milzbrandigen Fleisches auch

bei Würsten, die das Salzen und Trocknen durchgemacht haben (Salami), noch nachgewiesen werden kann.

Aehnlich wie die Präzipitation empfiehlt Djoubelieff die Anwendung der Komplementbindungsreaktion für diagnostische Zwecke.

VII. Prophylaxe und Therapie.

Die Bekämpfung des Milzbrandes auf prophylaktischem Wege schließt sich im wesentlichen den ganz allgemein für die meisten Infektionskrankheiten festgelegten Grundsätzen an und fordert zunächst sofortige, rascheste Tilgung der Infektionskeime am Orte ihrer Entstehung. Daher ist als wichtigste Maßnahme die sachgemäße Beseitigung und Vernichtung der Milzbrandkadaver zu betrachten. Zu welchen höchst bedenklichen Folgen eine Mißachtung dieses Gebotes zu führen vermag, haben die Erfahrungen mit der „sibirischen Pest" in Rußland in den Jahren 1864—1866 (vgl. S. 584) zur Genüge gelehrt, wo man die zum Ziehen der Kähne benutzten und an Milzbrand verendeten Schiffspferde einfach in den Fluß geworfen oder unverscharrt im Freien gelassen hatte (Pütz).

Schon im Jahre 1869 erschien in München ein vom 14. September datiertes landesherrliches Mandat, welches rügt, daß man das an der leidigen Sucht gefallene Vieh nicht vorschriftsmäßig tief und an abgelegenen Orten verscharre, und dessen bessere Vergrabung streng befiehlt. Durch Reichsgesetz vom 26. Juni 1909 ist in Deutschland bestimmt, daß Milzbrandkadaver von gefallenen oder getöteten Tieren sofort unschädlich zu beseitigen sind und nicht abgehäutet werden dürfen. Auch für Fälle, in denen nur Milzbrandverdacht besteht, gelten die gleichen Vorschriften. Milzbrandkranke Tiere, ebenso wie milzbrandverdächtige dürfen nicht geschlachtet werden.

Im übrigen sind natürlich alle von dem kranken oder verendeten Tier berührten Objekte nach den gewöhnlichen Regeln der Desinfektion zu behandeln, ganz besonders ist für eine gründliche Stalldesinfektion vermittelst Kresollösung, Kalkmilch oder dgl. Sorge zu tragen. Streu und Stallmist werden am sichersten durch Verbrennung vernichtet.

In einem sehr zweckmäßigen Formular hat Nevermann die Anweisungen zusammengestellt, die der Kreistierarzt (in Preußen) nach Auftreten des Milzbrandes in einem Viehbestande dem Besitzer zu erteilen hat. Der wichtigste Abschnitt hieraus lautet:

Für milzbrandkranke oder der Seuche verdächtige Tiere sind tunlichst eigene Wärter zu bestellen und besondere Futter- und Trinkgeschirre, sowie besondere Stallgerätschaften zu verwenden.

Personen, die Verletzungen an den Händen oder an anderen unbedeckten Körperteilen haben, dürfen zur Wartung solcher Tiere nicht verwendet werden.

Räumlichkeiten, in denen sich die milzbrandkranken oder der Seuche verdächtigen Tiere befinden, dürfen, abgesehen von Notfällen, ohne ortspolizeiliche Genehmigung nur von Ihnen oder Ihrem Vertreter, von den mit der Beaufsichtigung, Wartung und Pflege der Tiere betrauten Personen und von Tierärzten betreten werden. Die Räumlichkeiten dürfen von Personen mit bloßen Füßen nicht betreten werden.

Personen, die mit blutigen Ausscheidungen milzbrandkranker oder der Seuche verdächtiger Tiere in Berührung gekommen sind, haben möglichst sofort die Hände und andere etwa beschmutzte Körperteile, beschmutzte Kleidungsstücke und beschmutztes Schuhzeug zu reinigen und zu desinfizieren. Die Desinfektion hat durch Abwaschen mit Formaldehydlösung oder Sublimatwasser zu erfolgen. Das Schuhzeug ist wiederholt und sorgfältig mit Lappen abzureiben, die mit einer

der genannten Lösungen getränkt sind. Kleidungsstücke, die nur wenig beschmutzt sind, können in der Weise desinfiziert werden, daß sie mit einer der genannten Lösungen befeuchtet oder feucht gebürstet werden.

Tiere, die an Milzbrand erkrankt oder dieser Seuche verdächtig sind, dürfen nicht geschlachtet werden. Als Schlachtung gilt jede mit Blutentziehung verbundene Tötung eines Tieres, auch ohne darauf folgende Zerlegung.

Heilversuche an milzbrandkranken oder der Seuche verdächtigen Tieren dürfen nur von Tierärzten vorgenommen werden. Die Vornahme blutiger Operationen an solchen Tieren ist nur Tierärzten gestattet und darf erst nach der Absonderung der Tiere stattfinden.

Milch, Haare, Wolle milzbrandkranker oder der Seuche verdächtiger Tiere sind unschädlich zu beseitigen.

Die Kadaver und Kadaverteile (Fleisch, Häute, Blut, Eingeweide, Hörner, Klauen usw.) gefallener oder getöteter milzbrandkranker oder der Seuche verdächtiger Tiere müssen sofort nach Anweisung des beamteten Tierarztes unschädlich beseitigt werden. Das Abhäuten der Kadaver ist verboten. Eine Oeffnung der Kadaver darf ohne ortspolizeiliche Erlaubnis nur von Tierärzten oder unter deren Leitung vorgenommen werden. Bis zu ihrer unschädlichen Beseitigung sind die Kadaver oder Kadaverteile dicht zu bedecken und tunlichst unter sicherem Verschlusse so aufzubewahren, daß ihre Berührung durch Tiere oder Menschen und eine anderweitige Verschleppung von Krankheitskeimen nach Möglichkeit vermieden wird.

Die Vernichtung der Tierkadaver erfolgt am besten durch Verbrennung oder ein gleichwertiges Verfahren, wie es die für diesen Zweck konstruierten Dampfdesinfektionsapparate oder Heißluftsterilisatoren darstellen. Die Ausführungsvorschriften zum deutschen Viehseuchengesetz verstehen unter der „unschädlichen Beseitigung" von Tierkadavern: a) Kochen oder Dämpfen bis zum Zerfall der Weichteile, b) trockene Destillation, c) Behandlung auf chemischem Wege bis zur Auflösung der Weichteile, d) Verbrennen bis zur Asche. Wo diese Art der Beseitigung aus irgendeinem Grunde nicht möglich ist, kommt das Vergraben der Kadaver in Betracht. Hierbei sind aber eine Reihe von Vorsichtsmaßregeln strengstens zu beachten. Werden die Kadaver möglichst frisch und ohne längeren Transport vergraben, so wird damit die Entwickelung der Sporen hintangehalten und eine Vernichtung der Milzbrandstäbchen, wie die einschlägigen, speziell auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen von Hejja, Feser, Petri, v. Esmarch (1889), Karlinski, Kitasato u. a. ergeben haben, nach relativ kurzer Zeit, innerhalb weniger Wochen, herbeigeführt. In allen Fällen, in denen man eine längere Persistenz der Keime, zum Teil über Monate und Jahre, nachweisen konnte, handelte es sich stets um Kadaver, die zuvor an der Luft gelegen und hier bereits Sporen gebildet hatten oder aber in zu geringe, eine Sporenentwickelung noch zulassende Tiefe versenkt worden waren. Es muß eben ein sachgemäßes, wirkliches Vergraben in ca. 2—3 m Tiefe, nicht ein oberflächliches „Verscharren" der Kadaver vorgenommen werden. Aber selbst wenn Milzbrandkeime (Sporen) in beerdigten Kadavern auch nach längerer Dauer (1 Jahr) noch ihre Lebensfähigkeit bewahren, so ist damit, wie Lösener feststellte, eine Gefahr für die Nachbarschaft kaum verbunden, insofern, als nach den sorgfältigen Untersuchungen Löseners eine Verschleppung der Keime in das umgebende Erdreich und Grundwasser bei gewöhnlichen Bodenverhältnissen nicht zustande kommt. Dennoch ist es ratsam, wie es auch das deutsche Viehseuchengesetz vorschreibt, bei der Wahl des Platzes die Nähe von menschlichen Wohnungen, Viehställen, Bäumen, Ge-

wässern, Weideplätzen und öffentlichen Wegen zu vermeiden. Humus-, Lehm- und Tonböden sind wenig geeignet, auch Kies- und Sandlager, die zur Ausbeutung bestimmt sind, dürfen nicht benutzt werden. Zweckmäßig ist es, die Kadaver in den Gruben mit Desinfektionsmitteln zu bedecken, oder in frisch gelöschten Kalk oder dgl. einzubetten.

Wo die Vernichtung der Kadaver in der Abdeckerei erfolgt, muß dem Transport die größte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die besteingerichteten Anstalten dieser Art sind unzureichend, sobald nicht die Abholung und Beförderung der Milzbrandkadaver nach hygienischen Grundsätzen sorgfältig geregelt und überwacht wird. Hierzu ist erforderlich, daß gut schließende und desinfizierbare Wagen, Behälter usw. benutzt werden, die jede Ausstreuung des Infektionsstoffes mit Sicherheit verhindern, daß aber auch bei dem Auf- und Abladen der Kadaver mit der höchsten Vorsicht verfahren wird.

Die Prophylaxe des menschlichen Milzbrandes hat zunächst die Aufgabe, die in bestimmten industriellen Betrieben erfahrungsgemäß stark gefährdeten Personen durch hygienische Maßnahmen allgemeiner Art nach Möglichkeit zu schützen. Peinlichste Sauberkeit, zweckmäßige Kleidung, strengste Vorschriften bezüglich Einnehmens der Mahlzeiten, regelmäßige Desinfektionen, Verhütung der Staubentwickelung bzw. sofortige Absaugung des entstehenden Staubes usw. würden hier zu nennen sein. Hauptsächlich aber ist eine gründliche Sterilisierung des infektionsverdächtigen Materials vor der Verarbeitung unbedingt geboten, eine Forderung, die freilich auf recht erhebliche, bisher noch nicht in befriedigender Weise überwundene Schwierigkeiten stößt. Alle hier in Frage stehenden Gegenstände, wie Felle, Haare, Wolle, Borsten usw., werden unter dem Einfluß eingreifender Desinfektionsmaßnahmen in mehr oder minder beträchtlichem Grade geschädigt und unter Umständen für eine weitere Verarbeitung entwertet, ja selbst gänzlich unbrauchbar gemacht. Zum Schutze der Hadern- und Wollzupfer ist die Sterilisierung des Rohmaterials im gespannten Dampfe vorgeschlagen worden (Eppinger), für Roßhaarspinnereien empfehlen Kübler und Musehold auf Grund der im Reichsgesundheitsamt angestellten Untersuchungen halbstündige Desinfektion im Wasserdampf bei 0,15 Atmosphäre Ueberdruck, während das empfindlichere Material der Bürsten- und Pinselindustrie nach Kübler am besten entweder durch mehrstündiges Kochen in Wasser, oder aber durch $^1/_4$—$^1/_2$-stündiges Kochen in 2-proz. Permanganatlösung und nachfolgendes Bleichen in 3—4-proz. schwefliger Säure zu behandeln ist. Die Desinfektion größerer Roßhaar- und namentlich Ziegenhaarballen, wie sie aus dem Auslande eintreffen, gelingt nach Laubenheimer selbst bei vorschriftsmäßiger Behandlung mittels gespannten Dampfes (0,15 Atm. Ueberdruck, $^1/_2$ Stunde) nur unvollkommen. Laubenheimer empfiehlt daher, die Ballen zunächst unter besonderen Vorsichtsmaßregeln zu lockern und in kleinere Bündel zu zerlegen. Für Felle hat man die Formaldehyddesinfektion heranzuziehen gesucht. Nach den Feststellungen von Gruber (1896) soll durch Behandlung mit Formalindämpfen die Brauchbarkeit des Rohmaterials für weitere technische Verarbeitung nicht nachteilig beeinflußt werden. Vgl. auch Grubers (1901) eingehende Darstellung der Maßnahmen zur Verhütung des Milzbrandes in Gewerbebetrieben durch Hadern, Felle, Roßhaare usw. Wie v. Esmarch (1902) fand,

werden in $^1/_2$-proz. Formaldehyd-Wasserdampf bei 70° Milzbrandsporen auf Fellen in 3 Minuten abgetötet. Weniger günstige Resultate erzielte Xylander. Versuche mit den neueren Apparaten für Formaldehyd-Dampfdesinfektion im Vakuum (sog. „Rubner-System“) haben weiterhin gezeigt, daß bei ca. 1-stündiger Einwirkung eine Abtötung von Milzbrandsporen auch bei dichterer Lagerung der Gegenstände möglich ist. Nur scheinen gewisse Arten von Rohfellen (Ziegenfelle) durch diesen Eingriff zu leiden (Streppel, Gins); bei festgeschnürten großen Ballen stößt auch die Desinfektion auf Schwierigkeiten. Die Behandlung mit Desinfektionslösungen (Lysol, Kresolseifenlösung, Kalkmilch) hat manche Nachteile; erst in jüngster Zeit scheint hier ein wesentlicher Fortschritt erreicht zu sein. So hat Schattenfroh eine „Pickelbeize“, wie sie auch sonst zur Behandlung von Fellen zwecks Konservierung („Pickeln“) in Gebrauch ist, zur Desinfektion von Milzbrandfellen (Ziegen- und Lammfellen) mit Erfolg verwendet. Die Felle werden in einer Lösung von 1 Proz. Salzsäure und 8 Proz. Kochsalz 6 Stunden bei 40° gehalten (zweckmäßiger als 48 Stunden bei 20—22° in 2 Proz. Salzsäure und 10 Proz. Kochsalz), nachher durch eine dünne Sodalösung gezogen und gewaschen. Das Verfahren ist unschädlich für die Felle, wirksam gegen Milzbrandsporen (Schattenfroh, Reichel & Gegenbauer, Moegle, Hilgermann & Marmann). Seymour-Jones empfiehlt Einlegen der Felle in ein Wasser, dem 1 Proz. einer 90-proz. Ameisensäure und 1:5000 Sublimat (vorher gelöst) zugesetzt wird, für die Dauer von 24 Stunden; hierauf Behandlung mit konzentrierter Sodalösung (1 Stunde). Auch diese Methode scheint sich zu bewähren (Schnürer 1911, Moegle); Hilgermann & Marmann erhielten damit freilich keine günstigen Resultate. Brekle will die Milzbrandsporen auskeimen lassen, um dann der Desinfektion leichtere Bedingungen zu schaffen; Laboratoriumsversuche an Meerschweinchenhäuten (Einlegen in Bouillon, 48 Stunden bei 43—44°) waren erfolgreich.

Ausdrücklich bemerkt sei, daß nach übereinstimmendem Ergebnis zahlreicher experimenteller Ermittelungen (Ravenel 1898, Griglio, Kessler u. a.), in Einklang mit der praktischen Erfahrung, die verschiedenen Arten des Gerbverfahrens eine Abtötung der Milzbrandsporen im allgemeinen nicht bewirken. Da bei uns in vielen Gegenden namentlich die Verarbeitung von Schaffellen die Hauptursache für das Auftreten des Milzbrandes beim Menschen abgibt, andererseits aber die sogenannten „Sterblingsfelle“ fast ausnahmslos von Milzbrandsterblingen herzurühren pflegen, erscheint eine von Garrels gegebene Anregung sehr beachtenswert, wonach ganz allgemein Schaf-Sterblingsfelle von dem freien Verkehr ausgeschlossen und, als stets infektionsverdächtig, gesondert verarbeitet werden sollen. Inwieweit eine spätere, noch radikalere, vom hygienischen Standpunkte aber sicher sehr zweckmäßige Forderung Garrels, nämlich die Sterblingsfelle überhaupt von jeder weiteren Verwendung auszuschließen, mit ökonomischen Interessen vereinbar ist, mag hier unerörtert bleiben.

Bezüglich der therapeutischen Behandlung des Milzbrandes sei kurz bemerkt, daß man vielfach auch beim Menschen bestrebt ist, von einer operativen Entfernung des lokalen Hautaffektes (Pustula maligna) oder den namentlich früher bevorzugten tiefen Inzisionen Abstand zu nehmen und statt dessen exspektativ zu verfahren, wie dies bei den Milzbrandkarbunkeln der Tiere schon längst geschieht

(vgl. Hoffmann 1904). Feuchte Umschläge, warme Alkoholverbände, Kreolinsalbe und ähnliche Mittel sollen sich hier bewährt haben. Auch Injektionen von Karbolsäure etc. werden empfohlen.

Die Behandlung des Lungen- und Darmmilzbrandes kann sich natürlich nur auf rein symptomatische Maßnahmen beschränken. Von der inneren Darreichung von Kreolin, Karbolsäure, Salicylsäure, Jod, Arsen usw. will man, ebenso wie von subkutanen Sublimatinjektionen oder intravenöser Injektion von Argent. colloidale, bei Tieren mitunter gute Erfolge gesehen haben. Ausgezeichnete Heilwirkung scheint nach neueren klinischen Beobachtungen bei Menschen und nach Laboratoriumsversuchen an Meerschweinchen dem Salvarsan zuzukommen (Becker, Bettmann & Laubenheimer, Schuster, Bierbaum).

Von der spezifisch-prophylaktischen und -therapeutischen Bekämpfung des Milzbrandes auf dem Wege der Schutzimpfung und Serumtherapie wird in einem späteren Kapitel (IX) ausführlich die Rede sein.

VIII. Immunität.

A. Natürliche Immunität.

Wie verschieden die Empfänglichkeit der einzelnen Tierarten und gewisser Tierrassen für Milzbrand ist, wurde bereits an früherer Stelle erwähnt (vgl. S. 619). Von der höchsten Empfänglichkeit der Mäuse und Meerschweinchen führt eine ganze Stufenleiter von Resistenzgraden zu dem refraktären Verhalten solcher Tierarten, die, wie z. B. das Geflügel oder die Kaltblüter, als „natürlich immun“ bezeichnet werden müssen. Eine Erklärung für diese Verhältnisse zu finden, hat man sich schon seit den ersten Anfängen der experimentellen Milzbrandforschung bemüht, und insbesondere hat gerade das Problem der Milzbrandimmunität Anlaß und Grundlage für die ersten wichtigen Untersuchungen über die normalen Schutzkräfte des Organismus, Phagocyten und zellfreie Körpersäfte, abgegeben. (Vgl. daher die entsprechenden allgemeinen Kapitel des Handbuches.)

Die Ergebnisse waren lange Zeit wenig befriedigend. Daß eine zu hohe Körpertemperatur bei den Vögeln, oder eine zu niedrige bei den Fröschen, oder die stark alkalische Reaktion des Blutes bei den Ratten, oder ganz allgemein bakterizide Eigenschaften des Blutserums in letzter Linie nicht die natürliche Immunität bedingen konnten, wurde sehr bald klar. Die Tatsache, daß z. B. das Blut hoch empfänglicher Tierarten, wie Kaninchen, im Reagenzglase Milzbrandbacillen äußerst energisch abtötet, während andererseits Hunde- und Hühnerserum, also das Serum zweier natürlich resistenter bzw. refraktärer Tierarten, so gut wie jeder bakteriziden Wirkung ermangelt, zeigt ohne weiteres, wie wenig man die in vitro nachweisbaren bakteriziden Serumfunktionen zur Erklärung der natürlichen Arten- und Rassenimmunität heranziehen durfte. Zwischen der Resistenz einer Tierart und der anthrakoziden Wirkung ihres Blutserums, geprüft im Reagenzglasversuch, besteht eben kein Parallelismus. Auch die Phagocytenlehre erlitt auf diesem Gebiete anfänglich Schiffbruch; durch die Arbeiten einer Reihe von Forschern (Petruschky, Frank u. a.) wurde sehr bald festgestellt, daß die Phagocytose in dem von Metschnikoff gedachten Sinne sicherlich nicht als einzige und aus-

reichende Ursache der natürlichen Immunität in Betracht kommen konnte. Dennoch muß wahrscheinlich sowohl den Phagocyten als auch den zellfreien Körpersäften auf Grund neuerer Untersuchungen eine wichtige Rolle zugeschrieben werden. Die Arbeiten der letzten Jahre haben durch genaues Studium des Infektionsverlaufes die Aufmerksamkeit auf eigenartige Beziehungen zwischen Bakterien und Tierkörper hingelenkt und damit auch das Immunitätsproblem der Lösung näher geführt.

Im Vordergrunde der Betrachtungen steht die Tatsache, daß der Milzbrandbacillus innerhalb des Tierkörpers sich mit einer Kapsel umgibt. Diese Beobachtung war zwar längst bekannt, wurde früher aber nicht genügend bei experimentellen Untersuchungen berücksichtigt. Die **Kapselbildung** ist für die Frage der Immunität insofern von ganz besonderer Bedeutung, als kapseltragende und kapselfreie Milzbrandbacillen sich biologisch, namentlich in ihrer Resistenz gegenüber den Schutzkräften des Organismus durchaus verschieden verhalten. Das gilt in erster Linie bezüglich der Phagocytose. Werden die Bacillen einer Milzbrandkultur im Reagenzglase mit frischen, gewaschenen Leukocyten in Berührung gebracht, so tritt alsbald lebhafte Phagocytose ein, auch wenn es sich um einen hochvirulenten Milzbrandstamm handelt. In dieser Hinsicht zeigen die Leukocyten der verschiedenen Tierarten fast völlige Uebereinstimmung, und es ist gleichgültig, ob sie einer empfänglichen oder einer gegen Milzbrand immunen Tierart entstammen. Die Leukocyten des Hundes, des Kaninchens, des Meerschweinchens, des Huhnes usw. vermögen Kulturbacillen rasch aufzunehmen und zu vernichten (Bail & Pettersson, Löhlein, Lambotte & Stiennon, Wright & Douglas, Gruber & Futaki, Tsuda, Toyosumi u. a.). Diese Wirkung geht allein und ausschließlich von den Leukocyten aus und erfährt durch Zusatz von aktivem oder inaktivem Serum keine irgendwie nennenswerte Steigerung. Nach Gruber & Futaki ist die Phagocytose bei Huhn und Hund eine besonders kräftige, tritt aber auch bei Kaninchen und Meerschweinchen ein; nur vollzieht sich in letzterem Falle die Abtötung der Bakterien in etwas anderer, recht charakteristischer Weise, indem die Kaninchen- oder Meerschweinchenleukocyten die Milzbrandfäden umklammern, sich an ihnen perlschnurartig aufreihen und sie durch „Kontakttötung" vernichten. Soweit die Leukocyten empfänglicher Tierarten, wie Kaninchen und Meerschweinchen, in Betracht kommen, schienen somit die Vorgänge im Reagenzglase keinen Rückschluß auf den Verlauf der Infektion innerhalb des Organismus zu gestatten. Denn wenn auch hier eine gleichstarke Phagocytose einsetzte, wie in vitro, so müßte das Tier eben gegen die Infektion



Fig. 15. Milzbrandbacillen und Meerschweinchenleukocyten. Einwirkung im Reagenzglase bei 37° 20 Minuten. Phagocytose. Ausstrichpräparat, Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin. Vergr. 750-fach.

geschützt, also unempfänglich sein. Daher war es von großer Bedeutung, als sich herausstellte, daß die Kapselbacillen, wie wir sie im Tierkörper antreffen, sich auch außerhalb des Organismus anders verhalten als die kapselfreien Kulturbacillen und der Phagocytose nicht zugänglich sind (Löhlein, Gruber & Futaki). Bringt man die aus der Peritonealhöhle oder aus der Oedemflüssigkeit von Milzbrandtieren gewonnenen Bacillen mit Kaninchen- oder Meerschweinchenleukocyten zusammen, so bleibt jede phagocytäre Wirkung aus, so daß in der Tat „Körperbacillen" („Kapselbacillen", „tierische" Bacillen) bei allen derartigen Versuchen und Deutungen von den Kulturbacillen streng geschieden werden müssen. Worauf dieser Unterschied beruht und welche biologische Bedeutung der Kapsel beizumessen ist, darüber gehen die Ansichten der Forscher heute noch auseinander. Während Deutsch, Gruber, Löhlein, Stiennon und namentlich Preisz (1909) in der Kapselbildung eine Schutzmaßregel der Bakterien erblicken, durch die sie sich der schädigenden Einflüsse der Phagocyten und der Körpersäfte zu erwehren suchen, Sclavo die gleiche Erscheinung wiederum als Degenerationsvorgang auffaßt, erblicken Bail und seine Schule, sowie Fischoeder in der Hüllenbildung den Ausdruck abnormer Sekretionen und gewissermaßen einen Krankheitszustand der Bakterien; Eisenberg (1908) betrachtet das Phänomen der Kapselbildung als eine Reaktion auf einen Nahrungsreiz, und auch die „antiblastische" Theorie Ascolis deutet in ähnlicher Weise den Vorgang als einen mit dem Anpassungsvermögen der Bakterien eng verknüpften Prozeß. Versuche, mit Hilfe der nach besonderem Verfahren dargestellten Kapselsubstanz („Anthrakomucin") immunisierende Wirkung zu erzielen, hatten keinen Erfolg (Preisz). Jedenfalls ist die Tatsache allgemein anerkannt und bestätigt, daß die aus dem infizierten Organismus stammenden kapseltragenden Bacillen in vitro von den Phagocyten nicht aufgenommen werden, und es kann daher in diesem Zusammenhange die Frage zunächst unerörtert bleiben, ob die im Tierkörper erworbene Hülle nun die eigentliche Ursache der Phagocytenfestigkeit der Bakterien oder nur eine zufällige Begleiterscheinung darstellt.

Eine „animalisierende" Wirkung, wie sie der Tierkörper auf Milzbrandbacillen ausübt, läßt sich auch im Reagenzglase erreichen. Werden Kulturbacillen mit dem Serum irgendeiner Tierart in Berührung gebracht und einige Zeit hierin belassen und fortgezüchtet, so gewinnen sie ein Aussehen, das ganz dem Charakter der Körperbacillen entspricht; sie umgeben sich mit einer Kapsel, Milzbrandsporen keimen in dem Serum direkt zu Kapselbacillen aus. Die Sera empfänglicher und unempfänglicher Tierarten lassen hierin keine durchgreifenden Differenzen erkennen, und es ist weiterhin bemerkenswert, daß die Kapselbildung ebensogut im milzbrandfeindlichen wie im nicht feindlichen, im aktiven wie im inaktivierten, im frischen wie im alten Serum erfolgt (Fischoeder). Kodama, der in jüngster Zeit diese Verhältnisse eingehend untersucht hat, gibt an, daß Kapselbildung im Hühnerserum in 5 Stunden eintritt, im Rattenserum unvollkommen, im Serum des Frosches überhaupt nicht; im Serum von Maus und Meerschweinchen werden sehr gute Kapseln in 2—6 Stunden gebildet, ebenso im inaktiven Pferde- und Rinderserum nach Verlauf von 5—24 Stunden, kaum aber im inaktiven Kaninchenserum in 24 Stunden. Gegenüber den Kapselbakterien derartiger Serum-

kulturen versagt die Phagocytenwirkung nach den Feststellungen von Löhlein, Gruber & Futaki, Bail u. v. a. gleichfalls, und es besteht zwischen den im infizierten Organismus entstandenen und den aus dem Serum gezüchteten Kapselstäbchen hinsichtlich ihrer Phagocytenresistenz kein Unterschied. Also auch hier eine völlige Uebereinstimmung zwischen Tier- und Reagenzglasversuch.

Neben den Phagocyten spielen als Schutzkräfte des Organismus die anthrakoziden Eigenschaften des Serums eine wichtige, nach Ansicht verschiedener Forscher (Preisz u. a.) sogar die wichtigste und entscheidende Rolle. Ueber die Natur der milzbrandfeindlichen Stoffe, wie sie eine Reihe von Serumarten besitzen, haben erst neuere Arbeiten weitere Aufklärung gebracht. Daß die bakterizide Wirkung des Kaninchen- oder Rattenserums nicht in der gewöhnlichen Weise zu erklären und etwa auf ein Ambozeptor-Komplementsystem zurückzuführen ist, ergab sich sehr bald. Nach den Untersuchungen von Bail, Pettersson, Preisz, Kreibich, Tsuda, Toyosumi, Weil & Nunokawa kann es aber als gesicherte Tatsache gelten, daß die Leukocyten eine Quelle stark bakterizid wirkender Substanzen darstellen und wohl in der Hauptsache für die milzbrandfeindlichen Serumwirkungen verantwortlich zu machen sind. Gruber & Futaki, sowie Schneider und Barreau fanden, daß auch die Blutplättchen eine Substanz von energisch bakteriziden Fähigkeiten, ein „Plakin“, enthalten und unter gewissen Bedingungen an die Körpersäfte abgeben. Werden Milzbrandbacillen mit leukocytenhaltiger Flüssigkeit (Serum) zusammengebracht, so erfolgt ihre Vernichtung nicht ausschließlich auf dem Wege der Phagocytose, sondern auch extracellulär in dem zellfreien Medium, und es läßt sich durch Versuche mit abgetöteten (gefrorenen) Zellen oder mit Leukocytenextrakten leicht erweisen, daß der Untergang der Bakterien tatsächlich durch bakterizide Leukocytenstoffe herbeigeführt wird. Die Leukocyten ihrerseits vermögen also den Infektionserreger entweder auf dem Wege der Phagocytose (intracellulär) oder durch Abscheidung anthrakozider Stoffe unschädlich zu machen. Das Problem der Milzbrandinfektion und Milzbrandimmunität erfährt nun aber dadurch eine neue Komplikation, daß sich tierische Kapselbacillen den gelösten Leukocytenstoffen gegenüber genau so labil verhalten wie die kapselfreien Kulturbacillen. Reagenzglasversuch und Tierversuch lehren übereinstimmend, daß die tierischen Bacillen der Säftebakterizidie und der bakteriziden — nicht phagocytären — Kraft der Leukocyten ohne jede Spur von stärkerer Resistenz rasch erliegen (Tsuda, Toyosumi, Weil & Nunokawa, Fischoeder, Suzuki, Olivero, Donati [1910], Kodama). Die Widerstandsfähigkeit gegen Phagocytenwirkung, wie sie die Kapselbacillen in so ausgesprochenem Maße an den Tag legen, wird somit in ihrer Bedeutung für den Verlauf des Infektionsprozesses nicht unwesentlich eingeschränkt; auch wenn sie der Phagocytose entgehen, sind die tierischen Bacillen trotz ihrer Kapselhülle von einer extracellulären Vernichtung durch „aphagozide Leukocytenwirkung“ (Bail) bedroht.

Alle diese Feststellungen haben wertvolle Beiträge zur Milzbrandfrage gebracht und unsere Kenntnisse von den im infizierten Organismus sich abspielenden Vorgängen sehr gefördert. Durch die Untersuchungen von Deutsch und Löhlein hat sich fernerhin ergeben, daß sich die im Reagenzglas beobachteten Erscheinungen in vieler

Hinsicht tatsächlich auf den Tierversuch übertragen und zur Erklärung des Infektionsverlaufes heranziehen lassen. Wenn man nämlich gewisse Mengen eines virulenten Kulturmilzbrandes Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, so setzt alsbald eine lebhafte Phagocytose ein, und die Bacillen verschwinden, zum Teil auch unter extracellulärer Degeneration, aus der Bauchhöhle. Erst nach einiger Zeit, gewöhnlich nach etwa 20 Stunden, erscheinen die Bacillen wieder, nun aber in veränderter Gestalt als kapseltragende „Körperbacillen", und sind in dieser zweiten Generation gegen den Angriff der Phagocyten und gelösten anthrokoziden Stoffe geschützt; sie vermehren sich ungehindert, treten im Blute auf und töten das Tier. Schon diese letztere Beobachtung aber weist, bei aller sonstigen Uebereinstimmung mit dem Reagenzglasversuch, auf eine neue wichtige Frage hin. Warum werden die in dem Sekundärstadium auftretenden Kapselbacillen nicht extracellulär abgetötet, ebenso wie im Reagenzglasversuch? Warum sind die in den Meerschweinchenleukocyten nachweislich vorhandenen und von ihnen trennbaren bakteriziden Stoffe im Meerschweinchenkörper jetzt unwirksam? Preisz weist auf die von ihm gefundene Tatsache hin, daß die Kapselsubstanz der Körperbacillen imstande ist, die Wirkung anthrakozider Sera (Kaninchenserum, Pferdeserum) aufzuheben. Weil & Nunokawa, Bail & Weil, Suzuki ziehen die Aggressinwirkung zur Erklärung heran. Sie nehmen zwar, ähnlich wie Gruber & Futaki, Schneider und auch Pettersson, an, daß die anthrakoziden Stoffe von den lebenden Leukocyten nur auf einen Reiz hin abgesondert werden, der von den Milzbrandbacillen ausgeht, sie folgern aber weiter, daß in dem Körper des hochempfänglichen Meerschweinchens der Austritt dieser Stoffe aus den Zellen offenbar verhindert werden muß, und zwar durch das Aggressin des Milzbrandbacillus. Die Versuche von Bail & Weil, sowie Suzuki geben hierfür in der Tat Anhaltspunkte, insofern als sich zeigte, daß durch Zusatz von Aggressin, in Form sterilen Exsudates infizierter Tiere, die bakterizide Wirkung der Leukocyten auf Kapselbacillen im Reagenzglase deutlich vermindert wird. Das Aggressin wirkt dabei nur hemmend auf die Leukocytenbakterizidie empfänglicher Tiere (Maus, Meerschweinchen, Kaninchen), nicht aber auf die Leukocyten von Taube und Huhn. Hieraus würde sich zugleich ein Gesichtspunkt für die Deutung des Immunitätszustandes natürlich refraktärer Tierarten ergeben. Immerhin wird man bei Berücksichtigung der vielgestaltigen Verhältnisse gestehen müssen, daß die Hauptfrage des vorliegenden Problems, die Frage nach Ursache und Wesen der natürlichen Immunität, heute noch nicht allgemein in befriedigender Weise beantwortet werden kann. Denn auch die hier berichteten neueren wichtigen Beobachtungen über das biologische Verhalten des Milzbrandbacillus innerhalb und außerhalb des Tierkörpers zeigen nur den Weg, auf dem weitere Aufschlüsse zu erwarten sind, sie erklären aber noch nicht in einwandfreier und eindeutiger Weise, worauf der tiefgreifende Unterschied im Infektionsverlauf bei empfänglichen und unempfänglichen Tierarten beruht; sie erklären nicht, warum das empfängliche Meerschweinchen durch einen einzigen kapsellosen Kulturbacillus getötet wird, das refraktäre Huhn selbst der Einverleibung von Hunderten und Tausenden von bekapselten Körperbacillen zu widerstehen vermag. Erklärungsversuche und Einzelbeobachtungen liegen zwar vor, bedürfen aber wohl noch

weiterer, allgemeiner Bestätigung. Wichtig erscheint die Angabe von Preisz, wonach bei den empfänglichen Säugetieren die Mehrzahl der Bacillen in der Regel Kapseln bildet, bei den immunen Vögeln die Kapselbildung dagegen vollständig zu fehlen pflegt und die eingeführten Keime sehr bald absterben. Er bestätigt damit die Beobachtungen von Gruber & Futaki, daß es im subkutanen Bindegewebe von Meerschweinchen und Kaninchen rasch zu einer Wucherung von Kapselbacillen kommt, daß aber beim Hunde und beim Huhne die Milzbrandbacillen zugrunde gehen, ehe sie Zeit finden, Kapseln zu bilden. Auch die weitere von Preisz festgestellte Tatsache, daß bekapselte Stäbchen in der Subcutis von Hühnern und Tauben mehrere Tage länger leben als unbekapselte Kulturbacillen, verdient in diesem Zusammenhang Erwähnung. Ausbleiben oder Eintritt der Kapselbildung würde somit nach Gruber & Futaki, sowie Preisz über den weiteren Infektionsverlauf entscheiden und den Zustand natürlicher Immunität oder Empfänglichkeit erklären, in dem Sinne, daß Tierarten von hoher Empfänglichkeit der Entstehung von Kapselbacillen kein Hindernis in den Weg legen können, refraktäre Tierarten aber eine Kapselbildung bis zu weitgehendem Maße zu verhindern vermögen. Anhaltspunkte für dieses differente Verhalten haben Gruber & Futaki auch tatsächlich gefunden, indem sie feststellten, daß die Lymphe im Unterhautzellgewebe des Meerschweinchens und Kaninchens nur geringe anthrakozide Wirkung ausübt, die gleiche Lymphe des Huhnes aber über außerordentlich reiche Mengen milzbrandfeindlicher Stoffe, teils von vornherein, teils durch Ansammlung von Leukocytenstoffen ausübt. Daneben sprechen Gruber & Futaki auch den Phagocyten eine wichtige Rolle zu und glauben, den Grad der Freßtätigkeit der Leukocyten von Kaninchen, Meerschweinchen, Hund und Huhn in Uebereinstimmung mit der verschiedenen Empfänglichkeit dieser Tierarten bringen zu können. Daß den Blutplättchen für die natürliche Milzbrandimmunität eine Bedeutung nicht zukommt, wird durch eine aus dem Gruberschen Laboratorium hervorgegangene Arbeit von Barreau dargetan: das für Milzbrand empfängliche Pferd besitzt hochwirksame Plakine, Rind, Ziege und Schaf entbehren des Plakins fast vollständig, aber auch das Schwein und der stark refraktäre Hund äußern nicht die geringste Plakinwirkung; das plakinreiche Kaninchen ist nicht viel resistenter, als Meerschweinchen und Maus, die kein Plakin liefern. Die gleichen Resultate erhielt Werbitzki; nach ihm liefern die Blutplättchen von Kaninchen, Ratte und Pferd ein wirksames „Plakanthrakozidin“, aber auch mit starken individuellen Schwankungen, während Rind, Hammel, Schwein, Hund, Huhn und Mensch — also empfängliche und unempfängliche Arten — in ihrem Plakin keine milzbrandfeindlichen Stoffe besitzen. Kodama kommt zu dem Schlusse, daß weder bei den natürlich refraktären, noch bei den empfänglichen Tierarten für ihre Immunität bzw. Empfänglichkeit eine einheitliche Ursache angenommen werden kann; die Resistenz der Frösche, Hühner und weißen Ratten gegen Milzbrand ist bei jeder dieser Tierarten eine andere und beruht auf einer komplizierten Wirkung verschiedener Faktoren (Phagocytose, Bakterizidie, Körperwärme etc.), wie anderseits auch die Empfänglichkeit der Maus, des Meerschweinchens und des Kaninchens nicht übereinstimmend zu erklären ist. So sieht Kodama z. B. die natürliche Immunität des Huhnes in der hohen

Körpertemperatur, der energischen phagocytären Wirkung und starken Verdauungskraft der Leukocyten und in der unerschöpflichen bakteriziden Substanz begründet, welche die Leukocyten nur auf Reiz der Milzbrandbacillen produzieren. Als Ursache der Froschimmunität nimmt KODAMA in erster Linie die Phagocytose an, da auch eingekapselte Milzbrandbacillen im Froschkörper die Kapsel verlieren und phagocytiert werden; daneben wirkt das Serum entwickelungshemmend und hindert die Kapselbildung, auch stellt die niedrige Körpertemperatur einen Schutz dar.

B. Erworbene Immunität.

Das Ueberstehen einer Spontanerkrankung hinterläßt für einige Zeit Immunität. Ebenso läßt sich auf dem Wege künstlicher Immunisierung bei empfänglichen Tierarten Immunität erzeugen, und zwar durch die verschiedenen Methoden der aktiven, passiven und kombinierten (aktiven und passiven) Immunisierung.

Aktive Immunität.

1. Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen.

TOUSSAINT berichtete im Jahre 1880 über die erfolgreiche Immunisierung von Tieren gegen Milzbrand, und zwar, wie er angab, mit Hilfe bakterienfreien Milzbrandmaterials. Die TOUSSAINTsche Methode bestand darin, daß das Blut von Milzbrandtieren 10 Minuten auf 55° erhitzt und nun in Mengen von 3—6 ccm Schafen injiziert wurde. Es handelte sich bei diesen Versuchen indessen nicht um ein bakterienfreies Impfmaterial, vielmehr um die Verwendung lebender Bakterien, die unter dem Einfluß des erwähnten Eingriffs keine völlige Abtötung, sondern nur eine Herabsetzung ihrer pathogenen Wirksamkeit erfahren hatten. Diese bedeutsame Feststellung bildete für PASTEUR den Ausgangspunkt seiner eigenen Schutzimpfungsmethode.

Zur Immunisierung von Schafen und Rindern wurde im Jahre 1881 an Stelle des unzuverlässigen TOUSSAINTschen Verfahrens durch PASTEUR eine Methode empfohlen, die darin besteht, daß die betreffenden Individuen mit zwei in verschiedenem Grade abgeschwächten Stämmen in einem zwölftägigen Intervall geimpft werden. Diese Stämme, „premier vaccin" und „deuxième vaccin", wurden durch Züchtung virulenter Milzbrandkulturen bei höherer Temperatur in der früher (S. 627) beschriebenen Weise gewonnen und waren in ihrer Pathogenität derart bemessen, daß Vaccin I nur noch weiße Mäuse mit Sicherheit, Meerschweinchen dagegen nicht mehr regelmäßig tötete, während Vaccin II für Meerschweinchen, nicht aber mehr für sämtliche Kaninchen tödlich war. Die Impfung mit Vaccin I erwies sich zur erfolgreichen Immunisierung als unzureichend und sollte lediglich als Vorbereitung dienen für die Impfung mit dem stärkeren eigentlich immunisierenden Vaccin II.

Die PASTEURsche Schutzimpfung wurde in dem denkwürdigen Versuch von POUILLY-LE-FORT zum ersten Male einer größeren Corona von Sachverständigen demonstriert. 24 Hammel, 1 Ziege, 6 Rinder wurden in der eben geschilderten Weise mit Vaccin I und II

präventiv geimpft und 14 Tage nach der letzten Injektion gleichzeitig mit 24 Hammeln, 1 Ziege und 4 Rindern, welche zur Kontrolle dienen sollten, mit sporenhaltiger virulenter Milzbrandkultur subkutan infiziert. Zwei Tage später waren sämtliche vorbehandelten Tiere völlig munter und ohne alle Krankheitserscheinungen, während die nicht immunisierten Rinder die schwersten Symptome des Impfmilzbrandes darboten, alle übrigen Kontrolltiere bereits tot waren. Wenn auch in der Folgezeit hinsichtlich der praktischen Verwertung und Brauchbarkeit dieser Schutzimpfungsmethode mancherlei Zweifel geäußert wurden, und spätere Versuche sowohl im Experiment wie in der Praxis nicht gleich günstig ausgefallen sind, so war doch ohne Frage hiermit in zielbewußter Weise der sichere und wissenschaftlich bedeutsame Beweis erbracht, daß unter Benutzung abgeschwächter Milzbrandkulturen eine Immunisierung höchst empfänglicher Tiere gegen Milzbrand gelingt.

Wissen wir, daß auch bei anderen Infektionskrankheiten der Erfolg der Immunisierung nicht zum geringsten Teil von Besonderheiten der in Betracht kommenden Tierart abhängig ist, so gilt dies in ausgesprochenem Maße vom Milzbrand. Weitere Untersuchungen führten nämlich zu dem wichtigen Resultat, daß das Pasteursche Verfahren vollkommen versagt oder wenigstens außerordentlich unzuverlässige Ergebnisse liefert, sobald man seine Anwendung bei kleineren Tieren versucht. Schon Koch und seine Mitarbeiter, Gaffky und Löffler, kamen auf Grund umfassender, an einem zahlreichen Tiermaterial ausgeführter Prüfungen zu dem Schlusse, daß Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse mit Hilfe der Pasteurschen Impfstoffe gegen eine Infektion mit virulentem Milzbrand nicht immunisiert werden können. Es gelingt zwar, wie spätere Untersuchungen gezeigt haben, in etwas anderer Weise auch bei diesen Tieren mit abgeschwächten Kulturen gelegentlich eine aktive Immunisierung zu bewirken, doch ist dies meist mit allergrößten Schwierigkeiten verbunden und höchst unsicher.

Was zunächst Kaninchen anlangt, so hatten auch Roux & Chamberland, die sich dieser Frage später mit besonderem Interesse annahmen, bei subkutaner Verimpfung der Pasteurschen Vaccins nur Mißerfolge zu verzeichnen und empfahlen als brauchbare Methode die Einspritzung großer Mengen des I. Vaccin (40 ccm) in die Ohrvene. Die Injektion soll dann nach 2—3 Tagen wiederholt und nun eine subkutane Impfung mit 0,25 ccm des II. Vaccin angeschlossen werden. Wenn auch die Angaben Rouxs & Chamberlands von anderer Seite nicht bestätigt werden konnten (Melnikow-Raswedenkow) und nicht in vollem Umfange zutreffen, so kann man sich immerhin überzeugen, daß tatsächlich eine Immunisierung von Kaninchen mit Hilfe des erwähnten Verfahrens möglich ist. Freilich fallen meist eine größere Anzahl von Tieren dem Immunisierungsprozeß bzw. der ersten Probeimpfung zum Opfer. Es scheint daher zweckmäßig, noch vorsichtiger und langsamer zu operieren und die Vorbehandlung der Tiere unter ganz allmählicher Steigerung der Dosis und Virulenz der Kulturen vorzunehmen, wie dies wohl zuerst durch Feltz geschehen, der unter Benutzung von 3—4, in verschiedenem Grade abgestuften Vaccins zum Ziele gelangte. Auf Grund eigener Erfahrungen und in Uebereinstimmung mit den auch von Marchoux in gleichem Sinne gemachten Beobachtungen kann Verf. diese Angabe nur bestätigen. Wenn man Kaninchen in Zwischenräumen von 8—10 Tagen mit je 2—3 subkutanen Injektionen des I. und II. Vaccin behandelt, so widerstehen sie später in der Regel der Impfung mit virulenter Kultur und können unter Umständen sogar zu einer recht erheblichen Immunität gebracht werden.

Die Immunisierung von Meerschweinchen ist ein äußerst schwieriges Problem. Bei Anwendung der bei Kaninchen bewährten langsamen Immuni-

sierungsmethode werden Meerschweinchen meist nur bis zur Widerstandsfähigkeit gegen eine Kultur von der Virulenz des II. Vaccin Pasteur gebracht. Es liegen indessen eine Reihe von Beobachtungen vor, nach denen in der Tat eine Immunisierung von Meerschweinchen selbst gegen virulenteste Kultur gelungen zu sein scheint. So ist, wie den Angaben v. Behrings und Metschnikoffs zu entnehmen, Wernicke *) bei diesen Tieren zum Ziele gelangt, und ebenso hat de Nittis Meerschweinchen durch langsame, über 2—3 Monate sich erstreckende systematische Vorbehandlung mit Pasteurs Vaccin I und II so weit immunisieren können, daß sie die subkutane Impfung mit $^1/_2$ ccm virulenter Bouillonkultur ohne weiteres vertrugen, während die Kontrolltiere in 30 Stunden zugrunde gingen. Die Hauptschwierigkeit besteht nach de Nittis wesentlich beim Uebergang von einem Vaccin zum andern.

Mäuse gegen virulenten Milzbrand zu immunisieren, ist noch schwieriger. Eine sichere Immunität gegenüber dem „Mäusemilzbrand" oder dem I. Vaccin, wie sie gelegentlich erreicht wird, ist ein seltener Erfolg, eine weitergehende Steigerung aber oder gar Festigung gegenüber virulenten Kulturen dürfte geradezu als Kuriosum betrachtet werden. Es kommt wohl hin und wieder vor, daß Mäuse nach zweckentsprechender Vorbereitung eine virulente Infektion einmal überstehen, doch pflegen solche Individuen bei der nächsten Impfung ohne weiteres zugrunde zu gehen (vgl. Barber).

Daß Tiere, die von Natur eine mehr oder minder starke Immunität gegen Milzbrand besitzen, sich in ihrer Widerstandsfähigkeit auf künstlichem Wege noch weiter unterstützen lassen, ist leicht zu begreifen. Sawtschenko hat Ratten und Hunde immunisiert; bei Ratten erzielte er hochgradige und sichere Immunität dadurch, daß er sie unter vorsichtiger Steigerung der Dosis mit intraperitonealen Injektionen des I. und II. Vaccin in 7—10-täg. Zwischenräumen behandelte, während bei Hunden die Anwendung des I. Vaccin sich als entbehrlich erwies und Immunität dadurch bewirkt werden konnte, daß die Tiere von vornherein subkutane Injektionen des II. Vaccin erhielten, die mehrfach in 10-tägigen Zwischenräumen wiederholt wurden. Tauben sind von de Nittis mit Hilfe der Pasteurschen Methode durch subkutane und intramuskuläre Injektionen gegen große Dosen virulenter Kultur immunisiert worden.

Für den Erfolg aktiver Immunisierung ist nach alledem die Tierart von geradezu entscheidender Bedeutung. Der Infektionsmodus dagegen, dem man früher gleichfalls eine sehr erhebliche Rolle zuschreiben wollte, scheint weniger in Betracht zu kommen, insofern als die einem Individuum verliehene Immunität sich auch dann geltend macht, wenn die Infektionserreger nicht, wie bei den bisher erörterten Versuchen subkutan, sondern auf anderem Wege dem Organismus einverleibt werden. Daß die Pasteursche Methode Schafen auch gegen den natürlichen Infektionsmodus, nämlich die Aufnahme von Milzbrandsporen mit der Nahrung, Schutz zu verleihen vermag, ist bereits durch Koch, Gaffky & Löffler bei ihren ersten diesbezüglichen Untersuchungen mit Sicherheit erkannt worden. Es zeigte sich, daß Tiere, die nur die Impfung mit den beiden Pasteurschen Vaccins oder aber bereits nachträglich eine Kontrollimpfung mit virulenter Kultur überstanden hatten, die Verfütterung beträchtlicher Mengen virulenter Milzbrandsporen vertrugen.

Wenn Koch und seine Mitarbeiter aus ihren Experimenten zwar den weiteren Schluß zogen, daß der Schutz gegenüber der stomachalen Einführung des Milzbrandvirus ein den praktischen Anforderungen nicht genügender sei, da von zehn immunisierten Schafen zwei der späteren Infektion ebenso wie die Kontrolltiere erlagen, so ist doch die Feststellung, daß eine derartige Immunisierung überhaupt möglich ist, von hohem wissenschaftlichen Interesse. Ja es ergibt sich sogar bei genauer Durchsicht der Kochschen Protokolle, daß der erzielte Impfschutz ein sehr erheblicher war, den wir in seinem ganzen quantitativen

*) Einer privaten Mitteilung Wernickes verdanke ich die Kenntnis, daß Meerschweinchen schließlich sogar gegen eine ganze Agarkultur virulenten Milzbrandes („Rattenmilzbrand") immunisiert werden konnten.

Werte wohl erst heute recht zu würdigen vermögen. Wenn wir erfahren, daß die vorbehandelten Schafe regelmäßig mit erbsen- bis haselnußgroßen Portionen frischer virulenter Milzbrandsporen zwei, drei, ja selbst neun Tage hintereinander gefüttert wurden, ohne daran zugrunde zu gehen, und wenn ferner Tiere, welche die erste Fütterung überstanden hatten, noch nach 9 Monaten eine Immunität gegenüber dem Fütterungsmilzbrand an den Tag legten, so handelte es sich zweifellos um einen Grad von Widerstandsfähigkeit, wie er sich gegenüber der subkutanen Infektion kaum in höherem Maße offenbaren kann. Bei eigenen nach dieser Richtung hin angestellten Versuchen ist Verf. zu ähnlichen Resultaten gelangt und hat Schafe sowohl auf dem Wege der aktiven wie namentlich auch auf dem der später noch zu erwähnenden kombinierten und selbst passiven Immunisierung gegen die Sporenfütterung anscheinend ebenso sicher schützen können, wie gegenüber der subkutanen Infektion. Auch Kaninchen, die nach früheren Ausführungen nicht ohne Schwierigkeit zu immunisieren sind, vertragen, sobald sie einmal einen gewissen Grad von Immunität erlangt haben, die stomachale Einführung großer Quantitäten virulenter Milzbrandsporen so gut, wie die subkutane Verimpfung von Kulturen oder Milzbrandblut.

Lediglich gegenüber der intravenösen Infektion schien die Immunität sich in etwas geringerem Maße zu bewähren. Freilich bezog sich diese von Sclavo festgestellte Tatsache in erster Linie auf den Fall exzessiver Immunitätssteigerung und Einverleibung sehr großer Virusmengen, wie dies zur Antikörpererzeugung erforderlich ist. Nach neueren Erfahrungen ist aber doch auch hier eine hochgradige Immunität zu erreichen (Schütz & Pfeiler).

Die Möglichkeit, durch Vorbehandlung mit künstlich abgeschwächten Kulturen Tiere, insbesondere Rinder und Schafe, gegen Milzbrand zu immunisieren, war vor allem für die praktische Seuchenbekämpfung von größter Bedeutung. Ueber die Anwendung des Pasteurschen Verfahrens und verwandter Methoden in der Praxis wird in einem späteren Abschnitt berichtet werden (vgl. S. 690).

2. Immunisierung mit virulenten Kulturen.

Daß die Anwendung kleinster Mengen virulenter Kultur zur Erzeugung eines Impfschutzes gegen Milzbrand bei hochempfänglichen Tieren, die bereits der Einkeiminfektion zum Opfer fallen, unmöglich ist, und lediglich bei solchen, die von Haus aus eine gewisse natürliche Resistenz besitzen, in Frage kommen kann, ist ohne weiteres klar. Eine Immunisierung von Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Mäusen auf diesem Wege verbietet sich daher von selbst. Erwähnung verdient die Angabe von Gabritschewsky, daß Kaninchen, die eine Impfung mit starken Verdünnungen virulenter Bouillonkultur vertragen hatten, bei wiederholter Infektion zugrunde gingen.

Bemerkenswert sind ferner Untersuchungen von Manfredi & Viola, die Kaninchen und Meerschweinchen einer Vorbehandlung mit virulenter Kultur in der Weise unterwarfen, daß sie das Material den Tieren in die vordere Augenkammer einführten. Auf diesem Wege war es ihnen möglich, geringe Bakterienmengen ohne schädliche Folgen zu verimpfen und unter fortgesetzter allmählicher Steigerung selbst solche Dosen anzuwenden, die für Kontrolltiere ohne weiteres tödlich gewesen wären. Leider wird die Beweiskraft dieser Beobachtungen, sowie die der weiteren Angabe, daß die so präparierten Individuen auch die subkutane Impfung mit $^1/_5$—$^1/_2$ ccm virulenter Bouillonkultur anstandslos vertrugen, dadurch herabgemindert, daß Kontrollversuche an unbehandelten Tieren nicht vorgenommen wurden; wenigstens fehlt jegliche Angabe dieser Art.

Endlich sei in diesem Zusammenhang einer von Verf. wiederholt gemachten Beobachtung gedacht, daß Rinder meist die Impfung mit kleinsten Mengen (ca. $^1/_{1000}$ Oese) virulenter Kultur überstehen und hiernach gegen die Infektion mit größeren, sonst tödlichen Dosen geschützt sind. Praktische Bedeutung kommt dieser Art von Immunisierung natürlich nicht zu.

3. Immunisierung mit abgetöteten Bakterien und mit Bakterienprodukten.

Es wurde bereits erwähnt, daß Pasteur die Toussaintsche Methode unzuverlässig fand. Wurden die Bakterien nämlich tatsächlich,

wie TOUSSAINT meinte und wollte, völlig abgetötet, so erwies sich der Impfstoff als unbrauchbar.

Auch LÖFFLER hatte bei genauer Befolgung der von TOUSSAINT gegebenen Vorschriften bei Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen nur Mißerfolge zu verzeichnen.

ROUX & CHAMBERLAND, die sich späterhin dieser Versuche von neuem und mit großer Sorgfalt annahmen, ermittelten zunächst, daß bei Erhitzen auf 55 bis 58° eine Abtötung der Milzbrandbacillen nicht mit Sicherheit erfolgt. Selbst 1—$1^1/_2$-stündige Einwirkung dieser Temperatur ließ die Bakterien unter Umständen noch lebensfähig. Die Anwendung höherer Temperaturen von 100 bis 115° reichte zwar aus, um die aus Milz und Blut von Milzbrandtieren gewonnenen Extrakte sicher zu sterilisieren, doch erwies sich ein derartiges Material selbst in größeren Mengen von 80 ccm zur Immunisierung von Schafen als völlig unwirksam. Schließlich geben ROUX & CHAMBERLAND eine Methode an, mit der es ihnen tatsächlich geglückt sein soll, eine Immunisierung auf chemischem Wege bei Schafen herbeizuführen. Sie bedienten sich zu diesem Zwecke des Blutes aus Milz und Herz eines an Milzbrand gestorbenen Hammels, das in Röhrchen eingeschmolzen, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 Stunde auf 58° erhitzt wurde und bei kultureller Prüfung sich nunmehr steril zeigte. Durch wiederholte Vorbehandlung mit steigenden Dosen konnten mehrere Schafe so weit gebracht werden, daß sie der Probeimpfung widerstanden, während die Kontrolltiere prompt eingingen. Jedoch war die erzielte Immunität nur schwach und von kurzer Dauer. Obwohl zur Immunisierung große Mengen sterilen Blutes (über 100 ccm) verwendet worden waren, reagierten die Tiere auf die Probeimpfung allgemein mit heftigem Fieber; einzelne Individuen erlagen sogar der Infektion. Es kommt hinzu, daß auch dieser schwache Grad von Immunität nach 24 Tagen so gut wie erloschen war. Eine einmalige intravenöse Injektion großer Mengen sterilisierten Blutes (80—90 ccm) führte bei Schafen nur zu einem ganz ungenügenden Impfschutz. Alle Versuche endlich, aus Milzbrandblut und Milzbrandmilz auf dem Wege der Filtration oder Alkoholfällung in den Besitz immunisatorisch wirksamer chemischer Substanzen zu gelangen, schlugen vollkommen fehl.

WOOLDRIDGE züchtete Milzbrandbakterien in Eiweißlösungen, die aus Thymus- und Hodensubstanz vom Kalbe mittels Alkali gewonnen waren, und will mit derartigen, später durch Kochen bezw. Filtration sterilisierten Kulturlösungen Kaninchen gegen subkutane Milzbrandinfektion immunisiert haben. Die Tiere erhielten 25—30 ccm intravenös eingespritzt. Die Versuche WOOLDRIDGEs gestatten jedoch kaum eine Deutung im Sinne echter Immunität, schon deshalb nicht, weil die Probeimpfung der vorbehandelten Kaninchen mit nicht vollvirulenter Kultur erfolgte, und als Kontrolltiere lediglich Meerschweinchen zur Verfügung standen. Die Vermutung, daß es sich in diesem Falle einfach um Resistenzerscheinungen gehandelt habe, wird dadurch geradezu zur Gewißheit, daß WOOLDRIDGE selbst später das gleiche Resultat mit den erwähnten Extrakten allein, also ohne Züchtung von Milzbrandbacillen, erreichte. Freilich wurde auch diese letztere Angabe von anderer Seite in Zweifel gezogen (WRIGHT, GRAMATSCHIKOFF u. a.).

WYSSOKOWITSCH will Kaninchen und Schafe mit sterilisiertem Vaccin I und II gegen Milzbrand immunisiert haben.

HANKIN stellte aus Milzbrandkulturen nach besonderer Methode eine Albumose dar, die bei Mäusen und Kaninchen immunisierende Wirkung äußern sollte. Die Angaben HANKINs sind bei späterer Nachprüfung, namentlich durch PETERMANN, in keiner Weise bestätigt worden, vielmehr zeigte sich, daß die mit dem Albumosepräparat vorbehandelten Tiere, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse, fast ausnahmslos der Milzbrandinfektion ebensogut erlagen, wie die Kontrolltiere. Auch KLEMPERER erzielte mit einem aus erhitzten Milzbrandkulturen dargestellten Proteid keine Schutzwirkung bei Kaninchen.

MALTZEW hat mit filtrierten Milzbrandkulturen Kaninchen subkutan geimpft, hiernach aber keine Spur von Immunität, sondern anscheinend sogar eine erhöhte Empfänglichkeit der betreffenden Individuen beobachtet.

DE CHRISTMAS konnte Kaninchen mit Blut und Organen von Milzbrandtieren, nach Abtötung der darin enthaltenen Keime durch Eucalyptusöl, gegen Milzbrand immunisieren. Das gleiche Resultat erhielt er bei Benutzung keimfreier Filtrate einer 5—6-tägigen Milzbrandkultur, die in einer aus Eigelb, Eiweiß und alkalischer Bouillon bestehenden Lösung gezüchtet war.

Arloing bediente sich zur Gewinnung der keimfreien Kulturflüssigkeit von Milzbrandbacillen eines möglichst schonenden Verfahrens, indem er unter Vermeidung jeglicher Erhitzung oder Filtration durch einfaches Abheben von Bouillonkulturen die Bakterienleiber aus dem flüssigen Substrat eliminierte. Durch wiederholte Injektion von je 10 ccm oder einmalige Injektion größerer Mengen gelang es ihm, Lämmer gegen Milzbrand zu immunisieren. Bei Alkoholfällung blieb die wirksame Substanz in Lösung.

Brieger, Kitasato & Wassermann stellten Immunisierungsversuche an einem reichen Tiermaterial von 150 Mäusen und 35 Meerschweinchen an. Sie verfuhren zunächst nach der von Wooldridge angegebenen Methode und züchteten Milzbrandbacillen in Thymus-, Fischsperma- und Lymphdrüsenzellextrakten. Die Kulturen wurden alsdann 10 Minuten bei 100° sterilisiert und nun zur Vorbehandlung von Tieren benutzt, die verschieden lange Zeit, von 1 Tag bis zu 8 Wochen, intraperitoneale Einspritzungen erhielten. Der Erfolg war ein völlig negativer; in keinem Falle wurde Immunität beobachtet. In einer zweiten Gruppe von Versuchsreihen diente als Impfmaterial Milzbrandmilz, vom Meerschweinchen gewonnen, die mit Thymusextrakt verrieben und hierauf 15 Minuten bei 70° erhitzt wurde. Hier trat ein gewisser Schutzeffekt insofern hervor, als die präventiv geimpften Individuen nach der Probeinfektion zum Teil etwas länger lebten als die Kontrolltiere, zum Teil sogar mit dem Leben davonkamen. Dieses günstige Ergebnis war indessen nur dann zu verzeichnen, wenn zur Infektion eine Kultur benutzt wurde, die eine etwas herabgesetzte Pathogenität besaß und die Kontrolltiere erst nach 60 Stunden tötete. Bei Impfung mit frischer Milzbrandmilz starben die vorbehandelten Tiere genau so, wie die Kontrolltiere.

Hahn konnte mit Milzbrandplasmin, d. h. den nach der Buchnerschen Methode aus den Bakterienleibern gewonnenen Preßsäften, immunisierende Wirkung nicht erzielen.

Morpugo fand die Galle von Milzbrandtieren (Kaninchen und Meerschweinchen) bei Kaninchen ohne immunisierende Kraft.

Vaerst prüfte Milzbrandkulturen, die durch Vermischen mit Pyocyanaselösung (Emmerich) getötet und aufgelöst worden waren, an Kaninchen. Es zeigte sich nicht die geringste Schutzwirkung, da die Tiere nach energischer, wochenlanger Vorbehandlung der ersten Infektion mit virulentem Material rettungslos zum Opfer fielen. Demgegenüber gibt d'Agata zwar an, daß sich durch Vermischung von Milzbrand- und Pyocyaneuskulturen ein brauchbarer Milzbrandimpfstoff gewinnen läßt, doch erhält man bei diesem in besonderer Weise vorzunehmenden Verfahren nur abgeschwächte, nicht abgetötete Milzbrandbakterien.

Ein „Anthrakase-Immunproteidin" wollen Emmerich und Thönnessen mit Erfolg zur Immunisierung von Kaninchen und Schafen verwendet haben. Sie verfuhren bei der Herstellung des Präparates nach den von Emmerich & Löw schon früher gegebenen Vorschriften; das Präparat wird durch Vermischen der keimfreien Filtrate älterer Milzbrandkulturen, die noch besonderer Behandlung unterliegen, mit zerkleinerter Schweinemilz und kohlensaurem Kali gewonnen. Die mitgeteilten Ergebnisse sprechen indessen nicht zugunsten einer immunisierenden Wirkung dieses Impfstoffes.

Casagrandi konnte bei Kaninchen und Meerschweinchen mit den keimfreien Filtraten von Milzbrandkulturen, die in Bouillon oder Albumoselösung gezüchtet waren, Immunität nicht erzielen, dagegen erwiesen sich Filtrate von Kulturen in Alkalialbuminat oder in oxalsaurem Blutplasma für Kaninchen schützend. Durch Pepsinverdauung und Plasmolyse ließen sich aus den Bakterienleibern keine immunisierenden Stoffe gewinnen. Besonders wirksame Substanzen wurden erhalten, wenn die Organe an Milzbrand eingegangener Tiere bei einem Druck von 400 Atmosphären ausgepreßt und die Rückstände nun mit physiologischer Kochsalzlösung ausgezogen wurden. Derartige Extrakte vermochten Schafe und Kaninchen, nicht aber Meerschweinchen, sicher gegen Milzbrand zu schützen, eine Eigenschaft, die von Casagrandi zum Teil auf die Nukleohistone der Gewebselemente, zum Teil auf Nukleoproteide der Milzbrandbacillen zurückgeführt wird.

Mit einem aus Milzbrandkulturen hergestellten Nukleoproteid können nach Tiberti Kaninchen und Schafe immunisiert werden, eine Angabe, die von Galeotti & Rossi bestätigt, von anderer Seite aber (Vigorita, Casagrandi) entschieden bestritten worden ist.

Trincas versuchte nach dem Löfflerschen Verfahren aus Milzbrandkulturen einen Impfstoff herzustellen und erhielt späterhin auch durch Ein-

wirkung von Leukocyten auf Milzbrandbacillen eine wirksame Substanz. Er will Meerschweinchen hiermit gegen Milzbrand immunisiert haben.

Deycke & Much geben an, daß sie durch Aufschließung der Milzbrandbacillen mit Lecithin deren endobacilläre Eiweißkörper gewinnen und zur erfolgreichen Immunisierung von Meerschweinchen verwenden konnten.

Ein aus Milzbrandkulturen gewonnenes „Anthraxoin" und ähnliche Präparate („Anthraxin", „Anthraxase") zeigten nach Versuchen Dawsons keinerlei immunisierende Wirkung.

Ueberblickt man die Gesamtheit dieser Ergebnisse, so erscheinen die Angaben der verschiedenen Autoren recht widersprechend. Viele Versuche sind völlig negativ ausgefallen, andere nicht eindeutig verlaufen. Immerhin ist es einigen Forschern offenbar gelungen, durch Verwendung erhitzter Milzbrandkulturen, sterilisierten Milzbrandblutes, keimfreier Filtrate usw. gelegentlich Tieren einen gewissen Impfschutz zu verleihen, und es fragt sich nur, ob es sich hierbei in der Tat um eine echte Form spezifischer Immunität oder nicht vielmehr um die bekannten Erscheinungen der Resistenzsteigerung gehandelt hat. Fast allgemein finden wir in solchen Fällen hervorgehoben, daß die Vorbehandlung nur einen kleinen Bruchteil der dem Versuch unterworfenen Tiere gerettet habe, bei diesen der Impfschutz aber auch ein ziemlich begrenzter gewesen sei. So betonen bereits Roux & Chamberland, daß ihre mit abgetöteten Kulturen bei Schafen erzielten Erfolge sich doch sehr wesentlich von der z. B. mit den Pasteurschen Vaccins erreichbaren Immunität unterschieden, und Brieger, Kitasato & Wassermann sprechen es gleichfalls ohne weiteres aus, daß die von ihnen beobachteten Schutzwirkungen kaum mit wahrer Immunität identifiziert werden können. Es handelt sich eben wohl bei den mit keimfreiem Material bewirkten Immunisierungen vielfach nur um eine Resistenzerhöhung des Organismus, wie wir sie auch durch Verwendung nicht spezifischen Materials, z. B. Verreibungen oder Extrakte normaler Organe, nach den Ermittelungen von Aujeszky, Conradi u. v. a. jederzeit erreichen können. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß die vorbehandelten Tiere — soweit man es geprüft hat — immer nur einer einmaligen Infektion widerstehen, bei einer wiederholten Einspritzung virulenter Milzbrandbakterien aber zugrunde gehen. Die Frage der Milzbrandimmunisierung mit Hilfe keimfreien Kulturmaterials intra- und extracellulärer Art dürfte also ganz ähnlich liegen wie die nach der Existenz eines spezifischen Milzbrandgiftes. Bei der völligen Ungiftigkeit der keimfreien Kulturprodukte hat eine immunisierende Wirkung von vornherein wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Ob es möglich ist, Tiere mit dem sogenannten anaphylaktischen Gift gegen Milzbrand zu immunisieren, wurde bisher nicht geprüft.

Dennoch gibt es nach den Untersuchungen Bails einen Weg, um durch steriles Milzbrandmaterial Tieren Immunität zu verleihen, nämlich vermittelst der **Aggressinimmunisierung.** Bail verwendet für diesen Zweck das ödematöse Infiltrat der an Milzbrandinfektion eingegangenen Tiere (Schafe oder Kaninchen, auch Meerschweinchen). Die in vorsichtiger Weise keimfrei gemachte Oedemflüssigkeit stellt das Milzbrandaggressin dar, ruft auch in größeren Dosen bei Schafen, Kaninchen und Meerschweinchen keinerlei Krankheitserscheinungen hervor und vermag Tieren ausgesprochene Immunität gegen Milzbrand zu verleihen. Bei Schafen sind nach Bail für die Vorbehandlung 2,5

bis 15 ccm Aggressin erforderlich, bei Kaninchen genügen 2—5 ccm. Auch Meerschweinchen lassen sich schützen. Das der Tierart homologe Aggressin gibt gewöhnlich die sichersten Resultate. Statt des keimfreien Oedems sind auch Peritonealexsudat oder Blut (in sterilisiertem Zustande) als Aggressin brauchbar. Stärkeres Erhitzen soll die Aggressinwirkung zerstören, Filtration sie beträchtlich verringern. Daß es sich bei der Aggressinimmunisierung um eine Form aktiver Immunisierung handelt, folgert Bail aus der Tatsache, daß der Impfschutz erst nach 8—10 Tagen eintritt; werden die Tiere vor dieser Zeit einer Probeinfektion unterworfen, so gehen sie zum Teil noch rascher zugrunde als die Kontrolltiere, lassen also die infektionsbefördernde Wirkung des Aggressins erkennen. Ueber spezifische Antikörper im Blute aggressinbehandelter Tiere vgl. S. 685.

Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß einige ältere Beobachtungen, wie die von Muzio, wonach aus Leber, Milz und Oedem von Milzbrandkaninchen eine vaccinierende Substanz gewonnen werden kann, oder die Angabe Wernickes, daß die sterilisierte Milz von Milzbrandtieren (Meerschweinchen) antigene Eigenschaften besitze und im Körper anderer Meerschweinchen wirksame Antikörper erzeuge, vielleicht gleichfalls im Sinne einer Aggressinimmunisierung zu deuten sind. Das gleiche gilt von ähnlichen Versuchen Casagrandis, Galtiers u. a. Auch die neuere Mitteilung Markoffs (1911), daß Kaninchen durch Vorbehandlung mit keimfreien Schüttelextrakten aus Milzbrandkulturen gegenüber einer Milzbrandinfektion deutlich gesteigerte Resistenz erwerben, verdient hier Erwähnung.

Worauf die aktive Milzbrandimmunität beruht, und welche Kräfte hierbei im Spiele sind, wird bei der Besprechung des Milzbrandserums noch eingehender zu erörtern sein.

Passive Immunität.

Die ersten Versuche einer Serumimmunisierung gegen Milzbrand wurden von Ogata & Jasuhara unternommen, die für diesen Zweck das Blut von zwei natürlich immunen Tierarten benutzten, nämlich Frosch- und Hundeblut. Sie berichteten, daß sie imstande waren, Mäuse gegen die Impfung mit abgeschwächtem Milzbrand („Mäusemilzbrand") zu schützen, wenn den Tieren geringe Mengen des Blutes 72 Stunden vorher bis zu 5 Stunden nachher injiziert wurden, und wollen bei Meerschweinchen und Kaninchen auf demselben Wege Immunität selbst gegenüber virulentem Milzbrand erzielt haben.

Eine Nachprüfung dieser Angaben von den verschiedensten Seiten (Pane, Bergonzini, Serafini & Erriquez, Petermann, Lazarus & Weyl u. a.) hat die eben erwähnten Befunde nicht bestätigt, vielmehr zu dem einstimmigen Resultat geführt, daß das Blut bzw. Blutserum natürlich immuner oder wenigstens mit einer gewissen Resistenz ausgestatteter Tiere, wie Frosch, Hund, Ratte, Huhn usw. jeder immunisierenden Fähigkeit ermangelt. Es kann hinzugefügt und bereits an dieser Stelle ausdrücklich hervorgehoben werden, daß die völlige immunisatorische Unwirksamkeit des normalen Serums nicht nur für die von Natur mehr oder minder refraktären, sondern auch für hochempfängliche Tiere, wie Kaninchen, Meerschweinchen, Rinder usw. als erwiesen anzusehen ist (Sclavo, Marchoux, Sobernheim, Schubert).

Offenbar handelte es sich bei den Beobachtungen von Ogata & Jasuhara um Verhältnisse, wie sie durch Hankin, v. Behring und namentlich durch Metschnikoff & Roux für das Rattenserum erkannt worden sind. Es gelingt nämlich Mäuse gegen Milzbrand zu schützen, sobald man dem Serum innerhalb oder außerhalb des Körpers eine direkte Einwirkung auf die Bakterien gestattet. Ein solcher Erfolg, der besonders dann in die Augen springt, wenn Mischungen von Serum und Kultur den Tieren injiziert werden, hat natürlich

mit eigentlicher Immunisierung nichts zu tun, sondern beruht lediglich auf den bakterientötenden oder bakterienschädigenden Einflüssen des Serums.

In dem Blute künstlich immunisierter Tiere sind spezifische Schutzstoffe zum ersten Male im Jahre 1895 durch Sclavo und Marchoux nachgewiesen worden. Beide kamen etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander zu dem Resultat, daß das Serum von Tieren, die einer längeren, hochgradigen aktiven Immunisierung unterworfen werden, imstande ist, anderen Individuen ausgesprochenen Schutz gegen Milzbrand zu verleihen.

Sclavo benutzte anfänglich das Serum eines Hammels, der nach längerer Behandlung schließlich die Infektion mit mehreren Agarkulturen ohne erhebliche Krankheitserscheinungen zu überwinden vermochte, und konnte mit geringen Mengen von 2 ccm Kaninchen mit Sicherheit gegen eine Milzbrandinfektion schützen, der unbehandelte Kontrolltiere in etwa 48 Stunden erlagen. Ja es glückt sogar, die infizierten Tiere auch dann noch zu retten, wenn das Serum bis zu 12 Stunden nach der Infektion injiziert wurde. Das Serum eines in ähnlicher Weise vorbehandelten Lammes war weniger wirksam. Dagegen wurde in späteren Versuchen (1896) von einem Esel, der sich unter den zur Serumerzeugung geprüften Tierarten am besten bewährte, ein ganz besonders hochwertiges Serum gewonnen.

Marchoux gewann sein Milzbrandserum teils von Kaninchen, teils von einem Hammel. Die Kaninchen, die nach Vorbehandlung mit den Pasteurschen Vaccins gegen virulenten Milzbrand derart immunisiert worden waren, daß sie schließlich die enormen Mengen von 20 ccm virulenter Kultur vertrugen, lieferten ein Serum, das in gewissen Mengen (6 ccm) andere Kaninchen vor der tödlichen Wirkung einer 24 Stunden später erfolgenden Milzbrandinfektion zu schützen vermochte. Ein noch stärker wirksames Serum war das des Hammels, von dem bereits 1 ccm sich als schützende Dosis erwies. Ein sehr wesentlicher Unterschied gegenüber Sclavo besteht in den Angaben Marchouxs jedoch insofern, als die Schutzkraft des Milzbrandserums lediglich dann hervortreten sollte, wenn es sich um eine Infektion mit sporenfreiem Material, in Gestalt des asporogenen Milzbrandes, handelte, während Sclavo das Milzbrandserum sowohl gegenüber Milzbrandbacillen wie Milzbrandsporen immunisatorisch wirksam gefunden hatte.

Die Angaben von Sclavo und Marchoux konnte Verf. bald durch eigene Versuche nach ihrem Hauptinhalt bestätigen und gleichfalls mit dem Serum eines hochimmunen Hammels bei Kaninchen spezifische Schutzwirkungen auslösen. Nur bezüglich des Grades der Leistungsfähigkeit wurden abweichende Ergebnisse erhalten, indem das Serum zwar geeignet war, den Tod der Versuchstiere (Kaninchen) längere Zeit, gelegentlich bis zu 8 Tagen, zu verzögern, nicht aber ihn endgültig zu verhindern. Die Resultate waren bei Bacillen- und Sporeninfektion genau die gleichen. Die Vermutung, daß nicht die Minderwertigkeit des Serums, sondern vorwiegend die Virulenz der Prüfungskultur in Verbindung mit der hohen Empfänglichkeit der Versuchstiere für den unzureichenden Immunisierungseffekt verantwortlich zu machen sei, wurde durch die weitere Entwickelung der Dinge bestätigt. Zwar vermag man mit Hilfe sehr hochwertiger Sera bessere Resultate zu erzielen und Kaninchen vor dem Tode zu schützen, doch stößt ein sicherer Erfolg auf nahezu

unüberwindliche Schwierigkeiten. Am meisten empfiehlt es sich, entsprechend einem Vorschlage Sclavos die Seruminjektion intravenös vorzunehmen, wodurch es tatsächlich gelingt, eine größere Anzahl von Kaninchen gegen die subkutane Impfung mit virulentestem Material zu schützen, besonders dann, wenn die Infektion etwa gleichzeitig oder höchstens kurze Zeit nach der Serumeinverleibung vorgenommen wird. Auch hier machen sich aber Einflüsse individueller Art bemerkbar, insofern als der Verlauf gewöhnlich ein unregelmäßiger ist und streng gesetzmäßige Beziehungen zwischen Serummenge und Schutzwirkung vermissen läßt; Tiere mit kleineren Serumdosen überleben oft die Infektion, während solche mit großen Dosen eingehen.

Versuche, wie sie durch Schubert unternommen wurden, in der Absicht, eine etwa ungenügende Komplettierung des Milzbrandserums im Kaninchenkörper durch geeignete Maßnahmen zu unterstützen, kamen zu keinem befriedigenderen Resultat. Wurde das Milzbrandserum mit normalem Serum (Komplement) gemischt und nach einstündiger Aufbewahrung im Brütschrank den Tieren injiziert, oder aber Serum und Kultur zum Zwecke möglichst fester Bindung des „Ambozeptors“ und energischer „Sensibilisierung“ der Bakterien im Reagenzglase erst 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur miteinander in Berührung gebracht und so zur Injektion benutzt, so blieb es doch stets bei jenem unregelmäßigen, von der Serumdosierung unabhängigen Verlaufe. Günstigere Resultate lassen sich allenfalls erzielen, wenn man zur Infektion der vorbehandelten Tiere eine weniger virulente Kultur benutzt, doch werden alsdann auch sofort die Kontrollen ungenau, und man kann unter Umständen sogar mit normalem Serum Schutzeffekte erhalten.

Für die Wertbestimmung eines Milzbrandserums fällt dieser Umstand natürlich höchst unangenehm und erschwerend ins Gewicht. Eine ganz exakte Titrierung etwa nach Art des für antitoxische Sera so vorzüglich funktionierenden Prüfungsmodus ist hier eben nicht zu erreichen.

Eine Immunisierung von Meerschweinchen ist nur gegenüber abgeschwächten Kulturen möglich. So ist es Sclavo gelungen, diese Tiere durch hochwertiges Serum zu schützen, sobald er die Infektion mit dem I. Vaccin und in einer Dosis vornahm, daß die Kontrolltiere nicht vor dem 3. Tage zugrunde gingen. Gegenüber virulenten Kulturen haben Marchoux, Mendez u. a. sich bei Meerschweinchen vergeblich bemüht. Es stimmen eben alle Beobachter darin überein, daß neben der Tierart die Virulenz der Kultur gerade bei kleineren Laboratoriumstieren als Faktor von ausschlaggebender Bedeutung zu betrachten ist, und ohne Zweifel sind auch Schutz- und Heilerfolge, wie sie Mendez mit so winzigen Dosen von 0,05—0,5 ccm bei Kaninchen erreicht haben will, nicht anders als durch Verwendung eines nur mäßig virulenten Milzbrandstammes zu erklären.

Ratten lassen sich durch Milzbrandserum immunisieren, doch gelingt es auch bei ihnen nicht, regelmäßige, der Serummenge entsprechende Resultate zu erhalten. Ueber Serumimmunisierung von Mäusen berichtet Preisz, doch sind die Resultate im allgemeinen sehr unsicher (Bail, Sobernheim).

Als ein weiterer und namentlich in praktischer Hinsicht wichtiger Fortschritt mußte es angesprochen werden, als sich zeigte, daß Schafe

durch spezifisches Serum mit Sicherheit gegen Milzbrand immunisiert werden können. Der erste Versuch dieser Art wurde von Verf. in der Weise angestellt, daß 3 Tiere größere Serummengen (50—200 ccm) subkutan erhielten und nach 24 Stunden mit virulentem Milzbrand infiziert wurden; ein 4. Tier erhielt 24 Stunden vor der Infektion 25 ccm Serum und nachträglich wiederholte Einspritzungen von je 10 ccm Serum; ein 5. Tier endlich wurde erst 1 Stunde nach der Impfung in Behandlung genommen und mehrfach mit größeren Serummengen injiziert. Sämtliche Tiere kamen mit dem Leben davon, während zwei zur Kontrolle mit 100 bzw. 200 ccm normalen Hammelserums behandelte Schafe der Infektion innerhalb kürzester Frist (36 bzw. 47 Stunden) und unter typischen Erscheinungen erlagen.

Den hiermit erbrachten Beweis für die prophylaktische, ja, wie es schien, sogar therapeutische Wirksamkeit des Milzbrandserums bei Schafen konnte Verf. später durch wiederholte Experimente gleicher Art unter Verwendung geringerer Serummengen von neuem festigen und im weiteren Verlauf auch auf Rinder ausdehnen. Von anderer Seite folgten bald bestätigende Beobachtungen (Mendez, Sclavo). Sclavo namentlich zeigte, daß es durch intravenöse Injektion eines wirksamen Serums (10 ccm) unter Umständen gelingt, Tiere auch dann noch zu retten, wenn die Milzbrandbakterien in die Blutbahn übergetreten sind.

Wie bereits an früherer Stelle erwähnt, schützte die Serumimmunisierung Schafe auch gegen die Fütterung mit sporenhaltigem Material.

Die Uebertragung dieser Versuche in die Praxis hat zu günstigen Ergebnissen geführt. Es hat sich gezeigt, daß man mit Hilfe eines hochwertigen Milzbrandserums den Milzbrand sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgreich bekämpfen kann.

1. Gewinnung des Milzbrandserums.

Von allen Seiten ist übereinstimmend konstatiert worden, daß spezifische Schutzstoffe im Blute künstlich immunisierter Individuen lediglich dann zur Entwickelung gelangen, wenn es sich um eine äußerst hochgradige aktive Immunität handelt. So erklären sich die völlig ergebnislosen Versuche, die Gabritschewsky schon vor Jahren mit Gewebssaft aus Muskeln und inneren Organen, sowie Blut von Kaninchen anstellte, die nach der Methode von Roux-Chamberland immunisiert worden waren. Auch Rinder und Schafe, die einfach der Pasteurschen Schutzimpfung oder der Serovaccination unterworfen werden oder selbst eine einmalige Infektion mit virulenter Milzbrandkultur überstanden haben, besitzen noch kein spezifisch wirksames Serum. Ja selbst das Ueberstehen einer Spontanerkrankung ist nicht ausreichend, um im Blute der Tiere wirksame Antikörper in nennenswerter Menge zu erzeugen, und auch im Blute von Menschen, die von einer schweren Milzbranderkrankung genesen sind, können spezifische Schutzstoffe gewöhnlich nicht nachgewiesen werden (Kossel, Sobernheim). Guillain, Boidin & Fiessinger beschreiben neuerdings einen Fall, in dem ihnen dies gelungen ist. Erst bei exzessiver Steigerung der Immunität durch Einverleibung enormer Virusmengen kommt es allmählich zu spezifischen Blutveränderungen.

Für die Gewinnung eines hochwertigen Milzbrandserums ist die Wahl der Tierart nicht ohne Bedeutung, wobei überdies, genau wie bei der Erzeugung anderer Immunsera, individuelle Verschiedenheiten eine große Rolle spielen. Unter den von Verf. verwendeten Tierarten, nämlich Rindern, Pferden und Schafen, scheinen die letzteren in bezug auf Wirksamkeit des Serums die beste Ausbeute zu liefern, während Sclavo, Carini u. a. von Eseln das stärkste Milzbrandserum gewonnen haben. Maultiere sind ebenfalls brauch-

bar, desgleichen Ziegen und Hunde. Auch sonst wird vielfach hervorgehoben, daß solche Tiere, die von Natur aus gegen Milzbrand ziemlich resistent sind, nach weiterer künstlicher Immunisierung meist bessere Antikörperproduzenten sind, als die empfänglicheren und daher a priori vielleicht geeigneter erscheinenden Tierarten. So hat beispielsweise Sawtschenko Ratten und Hunde mit bestem Erfolge zur Darstellung eines kräftigen Milzbrandserums benutzt, und de Nittis hat die interessante, bereits früher durch Wernicke gemachte Beobachtung bestätigen können, daß das Serum künstlich immunisierter Tauben bei Mäusen und Meerschweinchen gegenüber der Infektion mit Vaccin II ausgesprochene Schutzwirkung entfaltet, während ein von Meerschweinchen gewonnenes Immunserum sich bei den gleichen Tierarten als völlig unzulänglich erwies.

Die Herstellung im Großen erfolgt gewöhnlich von Rindern und Pferden; auch Schafe und Esel werden benutzt.

Was den Gang der Immunisierung bei den zur Serumerzeugung bestimmten Tieren anlangt, so ist das hierbei übliche Verfahren durchaus identisch mit den auch sonst bei der Serumbereitung bewährten Maßnahmen. Die Tiere werden zunächst gegen virulenten Milzbrand gefestigt, sei es, daß man sie nach der Pasteurschen Methode, oder aber durch Milzbrandserum, oder endlich durch kombinierte Vorbehandlung mit gleichzeitiger Einspritzung von Serum und Kultur für die weiteren Schritte vorbereitet. Ist eine Impfung mit virulenter Kultur erst einmal überstanden, so kann die Steigerung der Immunität relativ leicht bewirkt werden. In 2—3 Monaten vertragen die Tiere gewöhnlich schon mehrere Massenkulturen. Pferde und Rinder lassen sich etwas energischer und rascher vorwärtsbringen als Schafe. Es empfiehlt sich möglichst virulente Kulturen zu verwenden. Die Tiere werden am besten in 10—14-tägigen Intervallen mit immer größeren Mengen virulenter Kultur geimpft, wobei nach allen bisherigen Erfahrungen die subkutane Injektion sich wohl am besten bewährt. Intravenöse Injektionen fördern den Gang der Immunisierung nicht mehr als subkutane erheischen aber noch größere Vorsicht. Sie wurden anfänglich von Sclavo versucht und werden neuerdings namentlich von Schütz & Pfeiler zur Gewinnung präzipitierender Sera empfohlen (vgl. unten).

Ob Bouillonkulturen oder Aufschwemmungen von Agarkulturen benutzt werden, scheint von größerer Bedeutung nicht zu sein, obwohl natürlich der letztere Operationsmodus vorzuziehen ist, sobald beträchtliche Virusmengen injiziert werden sollen.

Auf die einzelnen Injektionen reagieren die Tiere einige Tage mit mehr oder minder starkem Fieber. Es ist wiederholt aufgefallen, daß ohne nachweisliche Ursache und ohne sichtliche Veränderung in dem Allgemeinbefinden der Tiere oftmals in einem späteren Stadium, etwa 8—10 Tage nach der Injektion, eine erneute plötzliche aber rasch vorübergehende Temperatursteigerung auftritt. Auch von örtlicher Reaktion pflegen die Kulturinjektionen gefolgt zu sein, und man kann bei Pferden und Rindern, etwas seltener schon bei Schafen, gelegentlich Anschwellungen an der Injektionsstelle von sehr erheblicher Ausdehnung beobachten.

Die Blutentnahme wird am besten 2—3 Wochen nach der letzten Einspritzung vorgenommen, nachdem die Tiere $^1/_2$—1 Massenkultur (Kollesche Schale) vertragen haben.

Die Haltbarkeit des Milzbrandserums ist eine ganz außerordentliche. Unter Karbolzusatz bewahrt es in der Regel jahrelang seine Wirksamkeit in fast unveränderter Stärke.

Ueber die Herstellung des Bailschen Milzbrandserums liegen nur kurze Angaben vor. Hiernach werden die Tiere (Kaninchen oder Schafe) durch wiederholte Injektionen mit sterilisiertem Milzbrandödem vorbehandelt.

Für die Prüfung des Serums hat sich der folgende Gang nach Verf.s Erfahrungen gut bewährt. Eine Anzahl von Kaninchen, gewöhnlich 5, erhalten zunächst Serummengen von 2—6 ccm intravenös und werden 5—10 Minuten später mit $^1/_{1000}$ Oese virulenter Kultur subkutan infiziert. Ein Kontrolltier erhält 6 ccm normales Serum der entsprechenden Tierart und hierauf die gleiche Infektionsdosis wie die anderen. Ein Serum ist dann als ausreichend spezifisch wirksam anzusehen, wenn von den vorbehandelten Tieren mindestens 2 mit dem Leben davonkommen, die übrigen später als das Kontrolltier sterben. Gestaltet sich das Ergebnis noch günstiger, so liegt ein besonders hochwertiges Serum vor. Es hat nach früheren Darlegungen nichts zu besagen und ist sogar Regel, daß die Tiere außer der Reihe am Leben bleiben bzw. sterben.

Mendez nahm die Prüfung des Serums anfänglich an Kaninchen vor, später an Meerschweinchen, denen Mischungen von Serum und Kultur subkutan injiziert werden. Eine Serumdosis, die bei Vermischung mit der 1000-fach tödlichen Dosis einer mäßig virulenten Kultur imstande ist, den Tod des Tieres gegenüber dem Kontrolltier um 6—8 Stunden zu verzögern, wird als $^1/_2$ I.-E. bezeichnet. Nach anderweitigen Erfahrungen muß es zweifelhaft erscheinen, ob eine so exakte Wertbestimmung des Milzbrandserums überhaupt möglich ist.

Detre-Deutsch prüft an Kaninchen, ähnlich dem von Verf. geübten Verfahren, und spricht von einem Normalserum, wenn 2 ccm bei intravenöser Injektion ausreichen, um ein 1,5 kg schweres Tier gegen eine nach 18 Stunden vorgenommene Infektion mit virulenter Kultur zu schützen.

Ascoli bedient sich eines abgeschwächten, für Kaninchen, Esel und Ziegen avirulenten Stammes, in Form eines von ihm hergestellten Sporenvaccins. Die Prüfung des Serums erfolgt an Meerschweinchen, derart, daß die Tiere zunächst das Serum intraperitoneal injiziert erhalten und 24 Stunden später mit dem Vaccin subkutan (Achselhöhle) geimpft werden. Der Prüfungsmodus hat sich ihm bei der Auswertung verschiedener Milzbrandsera gut bewährt.

2. Wirkungsweise des Serums.

Bei dem vorwiegend septikämischen Charakter der Milzbrandinfektion suchte man die Wirkungsweise des Milzbrandserums von vornherein als eine antibakterielle zu deuten. Zahlreiche Untersuchungen, die sich mit der Klärung dieser Frage beschäftigten, haben dies auch weiterhin wahrscheinlich gemacht, zugleich aber den Beweis erbracht, daß Milzbrandserum und Milzbrandimmunität sich dem Schema sonst bekannter antibakterieller Funktionen nicht einfügen, vielmehr unabhängig von bakteriolytischen, bakteriotropen, agglutinierenden usw. Einflüssen ihre Wirkung ausüben.

Die große Haltbarkeit und Widerstandsfähigkeit der Milzbrandantikörper wurde bereits hervorgehoben. Luft, Licht und Temperaturen zwischen 5° und 45° pflegen den Schutzwert eines Serums kaum zu berühren, auch durch Erhitzen auf 60—70° wird das Milzbrandserum gewöhnlich nicht abgeschwächt. Nur das Gefrieren scheint die Wirksamkeit des Milzbrandserums nachteilig zu beeinflussen. Bei der Filtration durch Berkefeld-Filter kann nach den Beobachtungen Verf.s mitunter eine Abschwächung der Schutzkraft eintreten, wogegen Ascoli Filtrate genau so wirksam fand, wie das unfiltrierte Serum; offenbar spielt die Beschaffenheit der Filterkerzen hierbei eine Rolle. Nach Ascoli ist die Immunsubstanz des Serums bei Esel und Ziege zum größten Teil an das Pseudoglobulin des Serums gebunden, bei der Ziege in geringer Menge auch an das Euglobulin.

Das Milzbrandserum wirkt nicht nach Art eines bakteriolytischen Antikörpers (Sawtschenko, Ascoli, Sobernheim, Bail, Preisz). Die bakterizide Kraft, die das Milzbrandserum auf Milzbrandbakterien im Reagenzglase ausübt, ist in keiner Weise unterschieden von der des normalen Serums der gleichen Tierart. Ein von Schafen, Rindern oder Pferden gewonnenes Milzbrandserum verhält sich in dieser Hinsicht zu den Bakterien einer virulenten Kultur oder des Vaccin I und II genau so, wie normales Rinder-, Hammel- und Pferdeserum (Sobernheim). Für Ratten- und Hundeserum hat Sawtschenko durchaus analoge Verhältnisse ermittelt und gezeigt, daß das Rattenserum in jedem Falle stark bakterientötend auf Milzbrandbacillen einwirkt, gleichgültig, ob es normalen oder immunisierten Individuen entstammt, während Hundeserum in beiden Fällen bakterien-

feindliche Eigenschaften vermissen läßt. Der Mangel spezifisch-bakterizider Wirkungen, wie er dem frisch gewonnenen Immunserum somit eigen ist, läßt sich auch nicht durch Komplementzusatz ausgleichen. Nur Ottolenghi gibt an, daß sich bei Normalserum und Immunserum vom Esel die bakterizide Kraft durch Erhitzen auf 57—58° zerstören, durch Zusatz normalen Serums aber wiederherstellen lasse. Eine Bindung des Antikörpers an das Antigen findet nach den Untersuchungen Ascolis nicht statt. Werden Milzbrandbakterien mit Milzbrandserum einige Stunden im Brütschrank und hierauf noch weiterhin im Eisschrank in Berührung gelassen, so zeigt das von den Bakterien durch Filtration wieder befreite Serum genau den gleichen Schutzwert wie vorher; anderseits besitzen auch die von dem Serum wieder getrennten Bacillen ihre volle Virulenz.

Innerhalb des Tierkörpers ist die Wirkung eines bakteriolytischen Ambozeptors ebensowenig wie im Reagenzglase zu erkennen. Bei Versuchen, die nach Art des Pfeifferschen Versuchs in der Weise angestellt werden, daß man Mischungen von Serum und Kultur Kaninchen oder Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, ist eine Einschmelzung der Bakterien zu Granula nicht zu beobachten. Eine extracelluläre Auflösung der Bakterien, die wohl gelegentlich wahrzunehmen ist, unterscheidet sich in keiner Hinsicht von den analogen Prozessen, wie man sie auch bei den Kontrolltieren, die normales Serum oder nur die Kultur erhalten haben, wahrzunehmen vermag (Sobernheim).

Wie bei der natürlichen war auch bei der erworbenen Immunität die Bedeutung der Phagocytose viel umstritten. Nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse ist aber wohl zu sagen, daß dieser Vorgang höchstens eine sekundäre Rolle spielt, und daß bakteriotrope Eigenschaften dem Milzbrandserum fehlen. Marchoux glaubte bei seinen Untersuchungen eine wesentliche Mitwirkung der Phagocyten beobachtet und in dieser Beziehung einen fundamentalen Unterschied zwischen dem spezifischen Immunserum und dem normalen Serum gefunden zu haben. Verf. konnte jedoch bei ähnlicher Versuchsanordnung diese Differenzen nicht bestätigen, weder gegenüber virulenten, noch gegenüber abgeschwächten (Vaccin I und II) Milzbrandstämmen. Auf den Verlauf der intraperitonealen Infektion bei Meerschweinchen übte das Milzbrandserum kaum einen anderen Einfluß aus als normales Serum; die Phagocytose zeigt in beiden Fällen den gleichen Charakter. Bei der Verwendung von Immunserum kann sich der Vorgang gelegentlich einmal etwas rascher abspielen, doch erscheint in anderen Fällen gerade umgekehrt die Phagocytose bei den Kontrolltieren fast noch stärker als bei den eigentlichen Versuchstieren. Von tiefgreifenden spezifischen Unterschieden dürfte jedenfalls keine Rede sein (Sobernheim, Gottstein). In Einklang mit diesen Beobachtungen stehen im großen und ganzen auch Befunde, wie sie Werigo bei seinen Untersuchungen über das Schicksal der Milzbrandbacillen im Körper immunisierter Kaninchen erhoben hat. Werigo ist zwar geneigt, der Phagocytose einen wesentlichen Anteil an der Vernichtung der dem Organismus zugeführten Bakterien zuzuschreiben, findet sie aber auch bei normalen Kaninchen vom Beginn der Infektion an wirksam. Nur scheint ihm bei immunen Tieren die Abtötung der Bakterien sicherer, rascher und energischer zu erfolgen; es würde sich

hiernach also mehr um quantitative Differenzen handeln. PREISZ lehnt auf Grund seiner eingehenden experimentellen Studien die Phagocytose als primär bedeutsame Ursache der Milzbrandimmunität vollkommen ab und hat phagocytosebefördernde Wirkungen des Milzbrandserums nicht konstatieren können. Phagocytäre Prozesse verlaufen nach seinen Feststellungen bei immunisierten und normalen Tieren in gleicher Weise.

Am meisten Anhänger hat zur Zeit wohl die Auffassung, daß bei den engen Beziehungen, die zwischen Kapselbildung und Virulenz der Milzbrandbacillen zu bestehen scheinen, die Wirkung des Milzbrandserums sich gegen die Kapseln richten und ihre Entstehung verhindern muß. GRUBER & FUTAKI, LÖHLEIN, DEUTSCH u. a. stehen auf diesem Standpunkt. Auch ASCOLI betrachtet die Milzbrandimmunität als eine „antiblastische“ und nimmt an, daß es die zur Kapselbildung führenden Anpassungsvorgänge hemmt. Er konnte zeigen, daß bei passiv immunisierten Meerschweinchen Kulturbacillen ihren kulturellen Charakter bewahren und keine Kapseln erzeugen, sowie daß die schützende Kraft des Milzbrandserums dieser keimwidrigen Wirkung parallel geht. Im Reagenzglase ist freilich ein solcher Einfluß nicht nachzuweisen; das Immunserum läßt ebenso wie jedes normale Serum die Milzbrandbacillen zu Kapselformen auswachsen. Aehnlich äußert sich PREISZ zur Frage der Serumwirkung. Er hat ebenfalls durch vergleichende Untersuchungen über das Schicksal der Milzbrandbakterien an der Impfstelle bei normalen sowie bei passiv immunisierten Tieren, und zwar bei Mäusen und Meerschweinchen, bemerkenswerte Unterschiede ermitteln können. Während das mit Serum vorbehandelte Tier die Bakterien noch vor jeder Kapselbildung an der Impfstelle rasch und massenhaft abzutöten vermag, erzeugen die Bacillen des Kontrolltieres reichliche Kapseln, sterben nur teilweise ab und überleben das Tier. PREISZ nimmt für die erworbene Immunität des Individuums die gleiche Ursache an wie für die natürliche Immunität gewisser Tierarten und glaubt, daß die bakteriziden Leukocytenstoffe (PETTERSSON) wesentlich an der Vernichtung der Milzbrandkeime beteiligt sind. Nach seiner Ansicht wirkt daher das Milzbrandserum auf indirektem Wege bakterizid, nämlich dadurch, daß es den tierischen Organismus befähigt, jene anthrakoziden Stoffe rasch und in besonders reichen Mengen zu erzeugen, ehe der eingedrungene Kulturbacillus Zeit findet, die Kapselform anzunehmen. BAIL zieht zur Erklärung die Aggressinlehre heran. Er deutet die Wirkung des Milzbrandserums als eine antiaggressive und nimmt an, daß die Milzbrandbacillen im passiv und aktiv immunisierten Tiere ihres Aggressins beraubt werden und infolgedessen der Vernichtung durch die normalen Schutzstoffe des Organismus anheimfallen. Durch eine Reihe von Versuchen glaubte BAIL auch eine direkte Einwirkung des Milzbrandserums auf das spezifische Aggressin und eine Abschwächung bzw. Erschöpfung des Serums durch Aggressinzusatz nachweisen zu können, doch stehen die Ergebnisse mit analogen Experimenten ASCOLIS nicht in Einklang; auch erscheint ihre Deutung nicht ganz überzeugend.

Trotz mancher Meinungsverschiedenheiten im einzelnen sind die meisten Forscher darin einig, daß das Wesen der Milzbrandimmunität und die Wirkungsweise des Milzbrandserums auf der raschen Vernichtung der lebenden Milzbrandkeime beruhen. Ebenso scheint Einigkeit

darüber zu bestehen, daß eine Abtötung der Infektionserreger im immunisierten Organismus nur möglich ist, weil oder so lange die Kapselbildung der Bacillen ausbleibt. Ob kapselwidrige Eigenschaften des Serums oder besonders energische Abtötungsvorgänge dieses Resultat bedingen, ist hierbei von untergeordneter Bedeutung. Indessen möge auf einige Tatsachen hingewiesen werden, die sich mit diesen Anschauungen doch nicht ganz in Einklang bringen lassen. Namentlich das Studium der Immunitätsverhältnisse bei hochimmunisierten Tieren führt zu eigentümlichen Beobachtungen. So läßt sich z. B. bei immunisierten Schafen, die eine subkutane Infektion von 4—5 Massenkulturen erhalten haben, in dem Infiltrat der Impfstelle die Anwesenheit von Milzbrandbacillen kulturell und selbst mikroskopisch tage-, mitunter eine Woche lang nachweisen, ein Zeichen, daß die Abtötung sich keineswegs in besonders rascher Weise vollzieht. Nach Metschnikoff gelingt es, bei immunisierten Ratten oft noch nach 14 Tagen aus dem subkutanen Exsudat, das reiche Mengen von Phagocyten enthält, Milzbrandbacillen zu züchten, und Marchoux vermochte die Lebensfähigkeit von Milzbrandsporen in einem lokalen Infiltrat sogar nach 70 Tagen durch das Kulturverfahren zu konstatieren. Vor allem aber bezieht sich diese Persistenz der Bakterien nicht nur auf die Impfstelle, sondern auch auf die inneren Organe und das Blut. Die früher geäußerte Vermutung, das Milzbrandserum hindere eine Generalisierung des Virus, kann hiernach nicht mehr aufrecht erhalten werden. So beobachtet man des öfteren, daß bei Tieren (Pferden, Rindern, Schafen), die schon eine hohe aktive Immunität erlangt haben, nach der Injektion größerer Bakterienmengen (2—3 Massenkulturen) etwa 9—10 Tage später Milzbrandbacillen in großer Zahl im Blute auftreten und einige Zeit kreisen, ohne daß die Tiere irgendwelche Krankheitserscheinungen darbieten; höchstens wird ein leichter Temperaturanstieg wahrgenommen. In solchen Fällen ist offenbar von einer raschen und vollständigen Abtötung keine Rede, und man ist fast versucht, an antitoxische Einflüsse zu denken. Aehnliches hat Bail bei Kaninchen beobachtet. Er fand im Körper aktiv oder passiv immunisierter Tiere die Zahl der injizierten Milzbrandbacillen nach verhältnismäßig kurzer Zeit (18—20 Stunden) zwar erheblich geringer als bei den gleichzeitig infizierten Kontrolltieren, dennoch aber die Organe des immunisierten Tieres keineswegs etwa steril. Also auch hier gehen die Milzbrandbacillen durchaus nicht besonders schnell zugrunde. Berücksichtigt man fernerhin den Umstand, daß immunisierte Individuen nicht nur gegen Kulturbacillen, sondern in gleichem Maße auch gegen eine Infektion mit Kapselbacillen geschützt sind, daß sie also die Impfung mit großen Mengen virulenten Milzbrandblutes ebensogut vertragen wie eine Kulturinjektion, so mehren sich zugleich die Zweifel an der allgemeinen Gültigkeit der vorher entwickelten Anschauungen über die Beziehungen zwischen Immunität und Kapselbildung. Die Tatsache endlich, daß im Körper immuner Tiere sogar direkt Kapselbacillen entstehen können, ohne daß dem Individuum hieraus ein Schaden erwächst, spricht in gleichem Sinne. Selbst Preisz gibt zu, daß im passiv immunisierten Organismus unter gewissen Bedingungen Kapselbildung erfolgen kann, noch viel auffälliger aber ist es wohl, daß das gleiche bisweilen auch bei aktiv hochimmunisierten Tieren eintritt (Sobernheim, Bail). Wenn somit einmal in vielen Fällen eine längere Persistenz lebender und viru-

lenter Milzbrandbakterien im Körper immunisierter Individuen beobachtet werden kann, ferner aber auch feststeht, daß selbst große Mengen von Kapselbacillen dem immunen Organismus nichts schaden, mitunter sogar erst in diesem Organismus gebildet werden und in seinem Blute, gewissermaßen als harmlose Saprophyten, massenhaft vegetieren, so können die zur Zeit vorliegenden Erklärungen unmöglich erschöpfend sein und für alle Fälle zutreffen. Der immunisierte Organismus vermag der Kapselformen sicherlich ebenso gut Herr zu werden wie der Kulturbacillen; das ergibt sich aus den eben erwähnten Beobachtungen, insbesondere aber auch aus der Heilkraft des Milzbrandserums, die nach vielfacher Erfahrung sich selbst dann noch bewährt, wenn das Blut des infizierten Individuums bereits reiche Bakterienmengen enthält (Sclavo, Burow, Jäger, Becker u. a.). Hier gelingt es also dem spezifischen Antikörper des Serums ohne weiteres, die den Körper überschwemmenden „tierischen“ Bacillen unschädlich zu machen. Die bakteriologische Prüfung bestätigt, daß nach der Seruminjektion tatsächlich die Bacillen rasch aus dem Blute verschwinden.

Die Vermutung, daß die virulenten Bakterien, wenn sie im Körper der immunisierten Individuen auch nicht zugrunde gehen, so doch wenigstens alsbald eine Abschwächung erfahren, hat durch experimentelle Beweise bisher nicht gestützt werden können. Längere Züchtung virulenter Milzbrandbacillen in dem Immunserum beeinflußt deren pathogene Wirksamkeit nicht anders als der Aufenthalt in normalem Serum, wie Versuche mit Hammel-, Rinder- und Pferdeserum gezeigt haben und de Nittis auch für das Serum immunisierter Meerschweinchen konstatieren konnte. Es gewinnt sogar fast den Anschein, als ob der längere Aufenthalt im Serum den Milzbrandbacillen eine ganz besondere Virulenz verleiht. Offenbar tritt, wie Danysz für das Rattenserum festgestellt hat, nun Gewöhnung der Bakterien an die keimwidrigen Einflüsse des Serums ein (vgl. auch Sacharoff). Eine geringe Abschwächung, wie sie de Nittis in vitro bei Einwirkung des Immunserums von Tauben gefunden zu haben glaubt, ist bei der von ihm gewählten Versuchsanordnung nicht ganz überzeugend. Zudem äußerten Milzbrandbacillen, die immunisierten Tauben injiziert und 9—24 Stunden nach der Infektion dem Gewebssaft der Impfstelle wieder entnommen wurden, bei Verimpfung auf Mäuse und Meerschweinchen vollste Virulenz. Auch die Angabe von Sanfelice, daß Sporenseidenfäden, die einem passiv immunisierten Kaninchen subkutan eingeführt und nach 15—20 Minuten entfernt wurden, sich für Kaninchen nicht mehr virulent zeigten, kann ohne weiteres nicht im Sinne einer Abschwächung gedeutet werden. Sie widerspricht überdies den Erfahrungen, die man mit Milzbrandbacillen aus dem Körper hochimmunisierter Tiere gemacht hat; derartige Keime zeigen sich mindestens ebenso virulent, wie der Ausgangsstamm, von dem sie herrühren.

Ueber Agglutination lauten die Angaben bei dem Milzbrandserum recht widersprechend. Es ist sicher, daß oft genug eine agglutinierende Einwirkung des Serums auf Milzbrandbacillen mikroskopisch und makroskopisch zu beobachten ist, ebenso sicher aber auch, daß bei der Unbeweglichkeit der Bacillen und ihrer großen Neigung, sich schon von vornherein in knäuelartigen Verbänden anzuordnen, die Beurteilung des Agglutinationsvorganges vielfach Schwierigkeiten bereitet. Immerhin erhält man mit manchem Serum

selbst in stärkeren Verdünnungen deutliche Agglutination. Anderseits wird sie sehr häufig selbst bei hochwertigen Milzbrandseris vermißt, nicht selten aber auch bei dem Serum völlig normaler Individuen beobachtet. So gibt de Nittis zwar an, daß normales Taubenserum keine agglutinierenden Fähigkeiten besitzt, während das Serum künstlich immunisierter Tauben sich ihm in Verdünnungen von 1:50 deutlich wirksam zeigte, doch fand Sawtschenko eine derartige spezifische Differenz bei Pferdeserum und Hundeserum nicht ausgeprägt. Pferdeserum wirkte in jedem Falle agglutinierend, gleichgültig, ob es normalen oder präventiv geimpften Tieren entstammte, während Hundeserum beider Kategorien niemals agglutinierende Fähigkeit äußerte. Rissling konstatierte für normales Pferde- und Rinderserum eine agglutinierende Wirkung. Entgegen der von Verf. gemachten Angabe, daß eine spezifisch-agglutinierende Fähigkeit dem Milzbrandserum gewöhnlich fehle, berichtete Carini, daß er eine Reihe verschiedener Milzbrandsera, zum Teil noch in Verdünnungen 1:50000 bis 150000, ja selbst 1:500000, wirksam fand. Gottstein gelangte bei einer erneuten Nachprüfung dieser Verhältnisse zu völlig negativen Ergebnissen; mehrere hochwertige Sera vom Pferde, Rinde und Hammel zeigten keine Agglutinationskraft. Auch Bail spricht dem Milzbrandserum besondere agglutinierende Fähigkeiten ab; Donati erhielt zwar agglutinierende Sera, fand die Wirkung aber nicht ganz spezifisch.

Die Prüfung der Agglutinationskraft gegenüber den abgeschwächten Stämmen des Pasteurschen Vaccin I und II, die gewöhnlich nicht zu fadenförmigen Elementen auswachsen und daher von vornherein für den angedeuteten Zweck vielleicht geeigneter erscheinen durften, vermag auch keine schärferen Unterschiede aufzudecken. Man kann vielmehr die auffällige Tatsache konstatieren, daß ein Serum z. B. die Bakterien des virulenten Milzbrandes und des I. Vaccin agglutiniert, nicht aber die des II. Vaccin, während ein anderes vielleicht den virulenten Milzbrand und das II. Vaccin unbeeinflußt läßt, dagegen mit den Kulturen des I. Vaccin eine deutliche Agglutination gibt. Nach Gengou wird Vaccin I schon durch eine Reihe verschiedener normaler Sera, wie Meerschweinchen-, Rinder-, Hunde- und Menschenserum agglutiniert. Diese Agglutinationskraft erfährt bei Tieren, die einmal oder auch wiederholt mit Injektionen des Vaccin I behandelt werden, eine ganz außerordentliche Steigerung, wie übereinstimmend für Meerschweinchen, Hund und Ziege konstatiert werden konnte. Da andererseits eine Impfung mit virulentem Milzbrand bei Individuen der gleichen Tierarten eine Erhöhung der Agglutinationskraft des Serums für Vaccin I nicht zur Folge hatte, so ist Gengou geneigt, in der Milzbrandagglutination eine nur den einzelnen Bakterienstamm, nicht aber die ganze Bakterienart treffende Wirkung zu erblicken („Agglutination spécifique pour la race microbienne injectée et non pour l'espèce"). Demgegenüber ist hervorzuheben, daß Malvoz die gleichen Resultate bei Einwirkung von gewöhnlicher Bouillon oder keimfreien Filtraten von Milzbrandkulturen erhalten und auch hier konstatiert haben will, wie die „beweglichen" Bacillen des I. Vaccin ihre Beweglichkeit einbüßen und sich zu Haufen vereinigen.

Wenn auch die Frage der Agglutination für das Milzbrandserum wohl noch weiterer Klärung bedarf, so läßt sich doch schon so viel

sagen, daß ein Parallelismus zwischen agglutinierender und immunisierender Kraft des Serums auf keinen Fall besteht, und die vorhandene oder aber fehlende Agglutinationswirkung auf den Immunitätsgrad des serumliefernden Tieres durchaus keinen Rückschluß gestattet. Es scheint, als ob die Agglutination, ähnlich wie die Präzipitation, nur eine Nebenerscheinung darstellt, die einige Sera aufweisen, andere wieder nicht, und daß möglicherweise die Art der Serumgewinnung dabei eine Rolle spielt.

Eine präzipitierende Wirkung des Milzbrandserums wurde zuerst von Bail beobachtet; bei Vermischen des Serums mit Milzbrandödem trat in seinen Versuchen eine Niederschlagsbildung ein. Gruber & Futaki erhielten mit Extrakten von Milzbrandkulturen ebenfalls spezifische Niederschläge, wogegen Verf. mit zahlreichen Sera zu negativen Resultaten gelangte und auch Bail später wieder den spezifischen Charakter der Reaktion in Zweifel zog. Erst die Untersuchungen von Ascoli & Valenti haben diese Verhältnisse geklärt. Sie konstatierten, daß in der Tat eine spezifische Niederschlagsbildung mit Milzbrandextrakten und -ödemen nachweisbar ist, aber keineswegs bei jedem Serum, denn unter den von ihnen zunächst daraufhin geprüften ca. 30 Sera besaßen nur 3 diese präzipitierende Fähigkeit. Auch die Erfahrungen anderer Autoren sprachen in dem gleichen Sinne, insbesondere bestätigten die Untersuchungen von Schütz & Pfeiler, daß die Mehrzahl der Milzbrandimmunsera der Präzipitationswirkung ermangelt. Die Präzipitation ist nur eine Eigenschaft einzelner Sera; sie ist unabhängig von der spezifischen Schutzkraft des Serums. Für die Gewinnung präzipitierender Sera ist der Gang der Vorbehandlung, sowie die Wahl der Tierart von größter Bedeutung. Nach Ascoli eignet sich besonders der Esel, der nach längerer Immunisierung mit großen Mengen wenig virulenter Kulturen ein gut wirksames Serum zu liefern pflegt. Schütz & Pfeiler machten die gleichen Erfahrungen und erhielten durch Vorbehandlung mit wiederholten intravenösen Injektionen von einer oder mehreren Massenkulturen vom Esel fast ausnahmslos und auch in kurzer Zeit ein stark präzipitierendes Milzbrandserum. Andere Tierarten (Schafe, Ziegen, Pferde) sind nach ihren Untersuchungen weniger geeignet und auch Kaninchen, die von Markoff empfohlen wurden, geben unsichere Resultate. Extrakte an Stelle lebender Kulturen zu verwenden, ist zwar möglich (Sclavo, Markoff), scheint aber weniger vorteilhaft zu sein, als Vorbehandlung mit lebenden Kulturen.

Ueber die diagnostische Verwertung der Präzipitinreaktion ist bereits an früherer Stelle berichtet worden (vgl. S. 659).

Auch die Komplementbindung scheint von gewissen Zufälligkeiten abhängig zu sein. Bordet & Gengou und später Cler erhielten spezifische Reaktionen, wogegen Bail und Verf. mit Milzbrandödem und Milzbrandextrakten keine sichere Komplementbindung nachzuweisen vermochten. Malvoz will bei der Prüfung normaler Sera einen Zusammenhang zwischen der Milzbrandresistenz bzw. Empfänglichkeit der Tierart und der hemmenden Wirkung des Serums konstatiert haben; normales Hammelserum gab bei Vermischung mit Milzbrandbakterien besonders starke Komplementbindungsreaktion. Boidin & Fiessinger gelangten zu ähnlichen Ergebnissen, fanden aber die hemmende Wirkung der Sera schwankend und abhängig von chemisch-

physikalischen Alterationen des Serums. In dem Serum eines Menschen, der eine Milzbrandinfektion überstanden hatte, wiesen Guillain, Boidin & Fiessinger spezifisch komplementbindende Stoffe nach, Paccanaro fand sie in dem Serum von aggressinimmunisierten Meerschweinchen. Vergleichende Prüfungen, die Verf. neuerdings unter Verwendung verschiedener Milzbrandsera vom Rind, Schaf und Pferd vornahm, hatten, wie früher, ein negatives Ergebnis, sobald keimfreies Extraktmaterial oder Milzbrandödem als Reagens benutzt wurde. Wenigstens waren deutliche spezifische Ausschläge im Vergleich mit den Kontrollen (Normalserum) nicht zu konstatieren. Dagegen zeigte sich eine mehr oder minder starke Hemmungsreaktion bei Verwendung von Aufschwemmungen lebender Bakterien, und wenn auch die quantitativen Unterschiede gegenüber der komplementbindenden Wirkung normaler Sera oft nicht sehr groß waren, so handelte es sich dabei doch wohl um spezifische Vorgänge. Freilich übten keineswegs sämtliche Milzbrandsera eine solche Wirkung aus; viele versagten auch mit Bakterienaufschwemmungen, und es war namentlich von Interesse festzustellen, daß präzipitierende Sera in dieser Hinsicht keine günstigeren Resultate gaben. Ein Parallelismus zwischen präzipitierender und komplementbindender Fähigkeit des Milzbrandserums dürfte jedenfalls nicht bestehen, denn die stärkste Reaktion wurde gerade mit einem Serum erhalten, das keine Spur von Präzipitation erkennen ließ. Daß die Komplementbindung auch außer Zusammenhang mit dem Schutzwert des Serums steht, ergibt sich aus allen diesen Beobachtungen.

IX. Schutz- und Heilimpfungsverfahren zur Bekämpfung des Milzbrandes.

1. Pasteursche Methode und verwandte Verfahren.

Pasteursche Methode. Zur Impfung nach Pasteur werden Bouillonkulturen des I. und II. Vaccin benutzt. Die Injektion des II. Vaccin hat 12—14 Tage nach der des I. zu erfolgen. Rinder erhalten je 0,25 ccm, Schafe die Hälfte eingespritzt. Als Injektionsstelle soll bei Schafen die Innenfläche der Oberschenkel, bei Rindern die Haut hinter den Schultern benutzt werden. Die Impfung kann auch bei Pferden, Ziegen und Schweinen Anwendung finden. Neuerdings wurden im äußersten Norden des europäischen Rußlands Renntiere mit Erfolg geimpft (Bejnarowicz). Die Impfstoffe, die von dem Institut Pasteur in Paris oder in anderen Ländern von den damit betrauten Laboratorien hergestellt und abgegeben werden, bewahren nur kurze Zeit, höchstens eine Woche, ihre immunisierende Kraft.

Es ist bekannt, daß die nach der ersten Empfehlung dieser Methode alsbald im Großen angestellten Prüfungen zum Teil wenig befriedigende Ergebnisse lieferten und deshalb vielfach eine höchst skeptische Beurteilung des Verfahrens zur Folge hatten (R. Koch, Kitt, Lesky u. a.). Bei den Impfungen, wie sie z. B. in den ersten Jahren in Kapuvar, Packisch und an manchen anderen Plätzen vorgenommen wurden, kam es entweder zu Impfverlusten, welche die praktische Brauchbarkeit der Methode doch recht fragwürdig erscheinen ließen, oder aber der Impfschutz erwies sich als so unzureichend, daß die präventiv behandelten Tiere später der experi-

mentellen bzw. Spontaninfektion erlagen. Noch im Jahre 1887, auf dem 6. internationalen hygienischen Kongresse in Wien, war das Urteil über den Wert der PASTEURschen Impfungen keineswegs geklärt, und während man auf Grund der in Frankreich inzwischen gesammelten Erfahrungen der Anwendung der Methode entschieden das Wort redete (CHAMBERLAND), wurde von anderer Seite (LÖFFLER) der entgegengesetzte oder wenigstens ein weit gemäßigterer und zurückhaltenderer Standpunkt vertreten. Unglücksfälle, wie sie im August des Jahres 1888 sich bei Odessa ereigneten, wo durch Verwechslung der Vaccins mit virulentem Milzbrand zahlreiche Tiere an der Impfung zugrunde gingen, konnten natürlich nicht der Methode als solcher zur Last fallen, waren immerhin aber kaum geeignet, dem Verfahren zu allgemeinerer Anerkennung zu verhelfen. Trotz alledem haben die PASTEURschen Impfungen im Laufe der Zeit mehr und mehr Feld gewonnen und nach Ueberwindung gewisser, im Anfang wohl vorhandener Mängel in der Herstellung der Vaccins sich ohne Frage als eine sehr nutzbringende Maßnahme erwiesen.

Das PASTEURsche Verfahren bedingt heute nur noch mäßige Impfverluste, die sich bei Rindern auf etwa 1 ‰ belaufen dürften, bei Schafen etwas höher stellen. Die Erfolge sind im großen und ganzen befriedigend, und zwar auch wieder bei Rindern besser als bei Schafen. Jedenfalls ist es in vielen ausgesprochenen Milzbranddistrikten gelungen, eine sehr erhebliche Einschränkung der Seuche herbeizuführen, womit gleichzeitig, wie NOCARD & LECLAINCHE hervorheben, ein Rückgang der Milzbranderkrankungen bei Menschen verbunden zu sein pflegt: „Les médecins de ces pays ne voient pour ainsi dire plus de pustules malignes".

Als Dauer des Impfschutzes wird im allgemeinen ein Jahr angenommen. Auch soll die Immunität von den geimpften Muttertieren auf die Jungen vererbt werden. Diese letztere, wissenschaftlich gewiß interessante Tatsache, wie sie namentlich durch CHAUVEAU an Schafen, dann durch VAILLARD an Kaninchen experimentell festgestellt werden konnte, dürfte praktisch ohne erheblichere Bedeutung sein. Die ererbte Immunität ist nach Grad und Dauer nur eng begrenzt.

Einige Zahlen mögen die Verbreitung der PASTEURschen Impfungen in Frankreich und anderen Ländern illustrieren:

Bis 1. Januar 1900 wurden im ganzen mehr als 11 Millionen Tiere nach PASTEURscher Methode geimpft, davon über $3^1/_2$ Millionen allein in Ungarn. In Frankreich erstreckt sich die Zahl der jährlichen Impfungen auf 250000 bis 350000 Schafe und 30000—50000 Rinder und Pferde.

Nach dem Berichte HUTYRAS über die PASTEURschen Impfungen in Ungarn wurden im Jahre 1900 = 8955 Pferde, 190811 Rinder und 246101 Schafe geimpft. In den 12 Jahren 1889—1900 betrug die Zahl der Impfungen:

39506	Pferde,		
	hiervon fielen an Milzbrand zwischen den beiden Impfungen	41 = 0,1	Proz.
	später innerhalb eines Jahres	36 = 0,09	„
	Gesamtverlust	77 = 0,19	Proz.
718266	Rinder,		
	es starben zwischen den Impfungen	174 = 0,02	Proz.
	im Laufe eines Jahres	144 = 0,02	„
	Gesamtverlust	318 = 0,04	Proz.
1247231	Schafe,		
	Verluste zwischen den Impfungen	2904 = 0,26	Proz.
	innerhalb eines Jahres	3714 = 0,33	„
	Gesamtverlust	6618 = 0,59	Proz.

In Italien lieferte im Jahre 1899 das serumtherapeutische Institut in Mailand Pasteursche Vaccins für 79840 Rinder und 143358 Schafe. Die Impfstoffe gelangten besonders in Sardinien zur Anwendung.

Die Pasteurschen Impfungen sind außerdem in Rußland, Brasilien, Argentinien, Australien eingeführt.

Chauveaus Methode. Das Verfahren Chauveaus besteht darin, daß eine durch Züchtung bei 38—39° unter gleichzeitigem Druck von 8 Atmosphären abgeschwächte Milzbrandkultur als Vaccin für Schafe, Rinder und Pferde benutzt wird. Die ersten von Chauveau selbst in Arles (Provence) an Schafen ausgeführten Versuche lieferten anscheinend günstige Resultate. Auch von Hess, der diese Methode in der Schweiz zur Anwendung brachte, von Rossignol u. a. liegen anerkennende Berichte vor. Trotz alledem hat sich das Chauveausche Impfverfahren in der Praxis weniger bewährt und scheint lediglich in Chile noch weitere Anwendung zu finden. Die Chauveauschen Vaccins werden daselbst in Santiago hergestellt, derart, daß man abgeschwächte Sporen 30 Tage bei 36 bis 37° in Hühnerbouillon kultiviert. Bei vorsichtiger Aufbewahrung sollen diese Impfstoffe mehrere Monate ihre Wirksamkeit bewahren.

Zum Unterschied von der Pasteurschen Methode genügt eine einmalige Injektion, und zwar $^1/_{20}$ ccm für Schafe, $^1/_{10}$ ccm für Rinder. In der letzten Zeit wurden in Chile durchschnittlich 80000—85000 Tiere pro Jahr geimpft. Die Erfolge bei Rindern werden als gute, bei Schafen als mäßige bezeichnet.

Das namentlich in Rußland beliebte Verfahren von Cienkowski schließt sich auf das engste der Pasteurschen Methode an und kann als eine Modifikation der letzteren bezeichnet werden. Es besteht darin, daß die Vaçcins I und II wiederholt durch den Körper von Murmeltieren geschickt werden, wodurch nach Cienkowski die Konstanz der Wirksamkeit besser gesichert werden soll. An Stelle der wesentlich nur vegetative Bakterienformen enthaltenden Bouillonkulturen bevorzugt Cienkowski die Sporenvaccins, denen durch Zusatz von zwei Teilen Glyzerin zu einem Teil Kultur eine hohe Haltbarkeit verliehen werden kann. Die Sporenvaccins werden namentlich für Versendung nach entfernter gelegenen Orten empfohlen.

Eine Kommission, die im Auftrage der russischen Regierung im Sommer 1897 die verschiedenen in Rußland gebräuchlichen Milzbrandimpfstoffe einer vergleichenden Prüfung zu unterwerfen hatte, sprach sich über die Wirksamkeit der Cienkowskischen Methode außerordentlich lobend aus und wollte damit günstigere Resultate erzielt haben als bei Benutzung der gewöhnlichen Pasteurschen Vaccins.

Dem Berichte über die Tätigkeit der bakteriologischen Station des Charkower Veterinärinstitutes ist zu entnehmen, daß z. B. im Jahre 1897 in zwölf südwestlichen Gouvernements Rußlands 5584 Pferde, 19572 Rinder, 174172 Schafe, 35 Schweine und 2 Maultiere nach Cienkowskis Methode gegen Milzbrand geimpft wurden. Die Sterblichkeit bei Schafen war 0,36 Proz., bei Pferden 0,25 Proz. und bei Rindern 0,09 Proz.

Im Veterinärinstitut zu Kasan werden von Lange nach einer unbekannten Methode Milzbrandvaccins hergestellt, die im Prinzip wohl den Pasteurschen gleichen dürften. Sie gelangen als Bacillen- oder Sporenvaccins (mit Glyzerin konserviert) zur Anwendung. Im Jahre 1900 wurden im Institut Langes Impfstoffe abgegeben für 41166 Rinder, 40015 Pferde, 32726 Schafe, 1121 Kamele, 297 Schweine, 64 Ziegen, 2 Maulesel. Nach den Untersuchungen der oben bereits erwähnten russischen Kommission sind die Leistungen des Langeschen Verfahrens nur mäßige.

Mendez gibt für die Herstellung der Pasteurschen Vaccins ganz besondere, bis in alle Einzelheiten ausgearbeitete Vorschriften, nach denen von ihm die Impfstoffe in Buenos-Aires bereitet werden. Die Wirkung und Haltbarkeit der Vaccins soll bei diesem Verfahren eine besonders gute sein. Die Zusammensetzung eines späterhin von ihm empfohlenen und auch in Argentinien mehrfach versuchten neuen Impfstoffs, den er als „vacuna argentina unica“ bezeichnet, ist von Mendez nicht näher bekanntgegeben. Die Methode bedingt nur eine einmalige Impfung, die nicht lediglich wie alle bisher besprochenen Methoden zu prophylaktischen Zwecken, sondern auch zur Heilung erkrankter Tiere geeignet sein soll. Vermutlich dürfte an Stelle eines rein aktiv immunisierenden Vaccins eine Mischung von Kultur und Immunserum zur Anwendung gelangen.

Dawson empfiehlt in letzter Zeit ebenfalls einen einzigen Impfstoff („single vaccine“), der nach der Pasteurschen Abschwächungsmethode aus virulenter Kultur gewonnen und in seinem Wirkungsgrade so bemessen wird, daß er nach

einmaliger Einspritzung größeren Tieren (Schafen) sicheren Schutz gewährt, ohne schädliche Nebenwirkungen zu äußern.

Meloni (Neapel) gewinnt abgeschwächte Kulturen nicht durch Züchtung bei höherer Temperatur, sondern auf chemischem Wege, hält sich im übrigen aber durchaus an das Pasteursche Verfahren. Die Vaccins werden in verschiedenen Virulenzgraden für Lämmer, erwachsene Schafe und Rinder hergestellt. In Italien sollen mehr als 100000 Tiere nach dieser Methode mit gutem Erfolge geimpft worden sein.

In Ungarn werden von Deutsch Sporenvaccins hergestellt, die durch Aufschwemmung alter Agarkulturen in einer Salz-Glyzerin-Wassermischung bereitet werden und Wochen und Monate haltbar sein sollen. Eine zweimalige Impfung mit 12-tägiger Pause, wie bei Pasteur, ist erforderlich. Schafe erhalten 0,1 ccm, Pferde und Hornvieh 0,2 ccm. Im Jahre 1901/2 wurden in Ungarn 102860 Schafe, 106650 Rinder, 3880 Pferde nach Deutsch geimpft, die Verluste im Impfjahre betrugen 0,12 Proz. für Schafe, 0,03 Proz. für Rinder und 0,026 für Pferde.

2. Kombinierte aktive und passive Immunisierung. (Serovaccination, Simultanimpfung.)

Das Verfahren einer kombinierten aktiven und passiven Immunisierung schließt sich der Methode der Simultanimpfung an, wie sie zuerst und mit Erfolg von Kolle & Turner bei der Rinderpest, dann von Lorenz bei dem Schweinerotlauf angewendet worden ist. Es bietet den Vorteil, daß die Erzielung einer aktiven Immunität wesentlich beschleunigt wird und schafft anderseits, gegenüber dem transitorischen Charakter der rein passiven Immunität, einen beständigeren und nachhaltigeren Schutz. Die ersten Versuche, die Verf. mit diesem Verfahren anstellte, waren ermutigend, so daß es angezeigt schien, die Methode für die Praxis weiter auszugestalten und auch außerhalb des Laboratoriums unter natürlichen Verhältnissen zu erproben.

Bei dem kombinierten Verfahren (Simultanimpfung) wird das Milzbrandserum gleichzeitig mit einer in ihrer Virulenz etwas abgeschwächten und etwa dem Pasteurschen Vaccin II gleichkommenden Milzbrandkultur eingespritzt. Anfänglich benutzte Verf. fertige Mischungen. Aus verschiedenen Gründen wurde späterhin eine getrennte Injektion der beiden Impfstoffe bevorzugt. Die Herstellung und Prüfung des Serums erfolgt nach den an früherer Stelle angegebenen Grundsätzen, als Bakterienmaterial empfiehlt Verf. nicht Bouillonkulturen, sondern Aufschwemmungen junger Agarkulturen in Kochsalzlösung, in denen die Lebensfähigkeit und Virulenz der Bakterien viel längere Zeit gleichmäßig erhalten bleibt. Für Rinder und Pferde beträgt die Serumdosis 5 ccm, für Schafe 4 ccm, die Kulturdosis 0,5 ccm bzw. 0,25 ccm. Beide Einspritzungen werden subkutan vorgenommen, an Hautstellen, die möglichst voneinander getrennt sind, also am besten z. B. an den beiden Halsseiten bei Rindern und Pferden, an den beiden Hinterschenkeln bei Schafen. Eine irgendwie nennenswerte Reaktion folgt der Impfung nicht. Schafe zeigen in der Regel nur für einige Tage eine mehr oder minder starke Temperatursteigerung, ohne sonstige Störung des Allgemeinbefindens oder örtliche Veränderungen. Eine Ausscheidung der Bakterien mit der Milch, dem Harn, dem Speichel und den Faeces der geimpften Tiere findet nach den Feststellungen Burows nicht statt.

Durch zahlreiche Experimentaluntersuchungen hat Verf. den Beweis erbracht, daß Schafe sowohl wie Rinder mit Hilfe der Simultanmethode sicher immunisiert werden können, und daß der so erzeugte starke Impfschutz sich auch gegenüber der stomachalen Infektion mit Milzbrandsporen äußert (Versuche an Schafen). Die Erfahrungen



Fig. 16. Simultanimpfung auf einer Estancia in Südamerika (Argentinien). Eintreiben der Rinder in die „Manga".

in der Praxis führten zu gleich günstigen Ergebnissen. Das Verfahren der kombinierten Immunisierung ist seit dem Jahre 1902 im Laufe der Zeit unter praktischen Verhältnissen in verschiedenen Ländern in weitestem Umfange angewendet worden und hat sich



Fig. 17. Simultanimpfung auf einer Estancia in Südamerika (Argentinien). Impfung der Rinder.

hierbei als ein wirksames Mittel zur Bekämpfung des Milzbrandes bewährt. Die Zahl der ausgeführten Impfungen beläuft sich zurzeit auf viele Hunderttausende, wovon der weit überwiegende Anteil auf Rinder entfällt; daneben kommen Schafe und Pferde, sowie vereinzelte Impfungen von Schweinen in Betracht. In erster Linie war an diesen Impfungen Südamerika (Argentinien und Uruguay) beteiligt, wo eine Reihe größerer, von Milzbrand stark heimgesuchter Estancias ein geeignetes Operationsfeld abgaben. Weiterhin und

namentlich in den letzten Jahren wurden auch in europäischen Ländern, Deutschland, Oesterreich-Ungarn, Rumänien u. a. zahlreiche Schutzimpfungen nach dem Simultanverfahren vorgenommen. Auf Grund aller dieser Erfahrungen läßt sich das Urteil über den Wert der Methode dahin zusammenfassen, daß sie bei nahezu völliger Un-

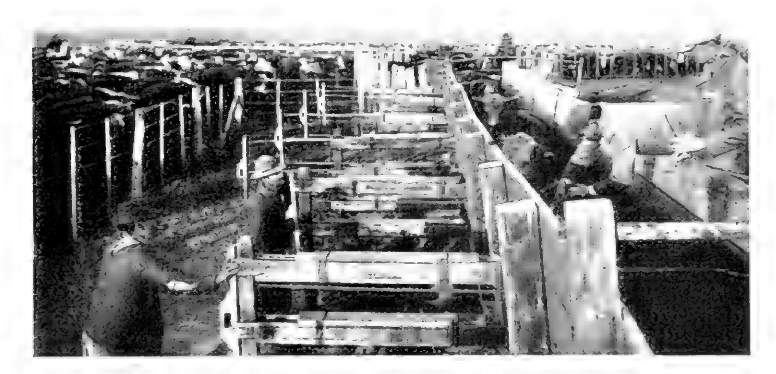


Fig. 18. Wie Fig. 17. Durch Schiebetüren kann jedes Rind in der „Manga“ einzeln abgesperrt werden. 2 Personen impfen, die eine Serum, die andere Kultur.

gefährlichkeit einen außerordentlich starken und dauerhaften Impfschutz zu gewähren vermag (vgl. SOBERNHEIM, JAEGER, RIEGLER, RAEBIGER, KLINKE, SCHNÜRER, JÖHNK, BUROW u. a.).

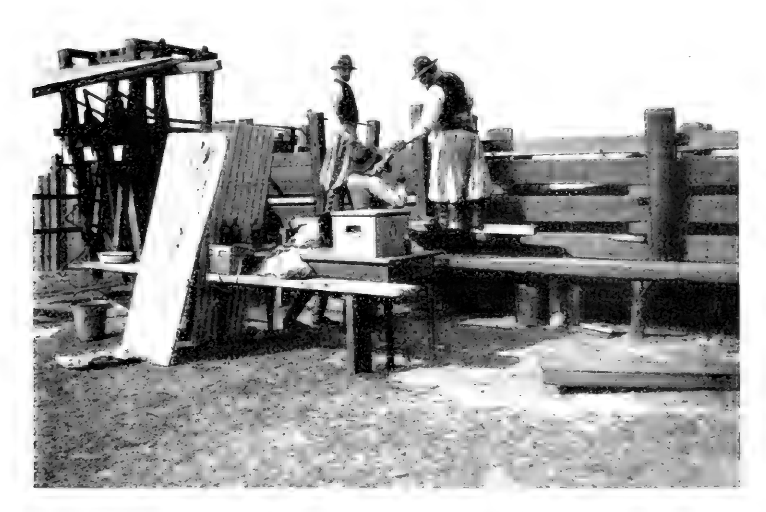


Fig. 19. Estancia in Südamerika (Uruguay). Bereitstellung der Impfstoffe; Füllen und Zureichen der Spritzen.

Abgesehen von vereinzelten heftigeren Impfreaktionen und selbst Impfverlusten, wie sie in der ersten Zeit bei stark arbeitenden Zugochsen und Schafen, vermutlich wegen Verwendung eines zu virulenten Bakterienstammes, ausnahmsweise aufgetreten sind, haben sich irgendwie

nennenswerte Nachteile der Impfung nicht mehr gezeigt. Die anfänglich, namentlich auf Grund derartiger Impfverluste, hin und wieder gegen das Verfahren geäußerten Bedenken (Lothes, Hummel, Heine, Stadie u. a.) dürften inzwischen durch den weiteren Verlauf der Dinge widerlegt sein. Impfverluste sind nach Burow in den letzten 6 Jahren trotz zahlreicher jährlicher Impfungen überhaupt nicht mehr vorgekommen. Dabei zeigte sich das Verfahren in den meisten Fällen imstande, den Milzbrand völlig zu unterdrücken, derart, daß die Krankheit dort, wo sie bereits ausgebrochen war, nach der Impfung alsbald zum Stillstand kam, oder aber in solchen Gegenden und Tierbeständen, die früher erfahrungsgemäß regelmäßig unter Milzbrand zu leiden hatten, überhaupt nicht wieder erschien. Zugunsten der kombinierten Immunisierung dürfte gegenüber dem Pasteurschen Verfahren der Umstand sprechen, daß bei mindestens gleicher, wenn nicht überlegener Wirksamkeit nur eine einmalige Behandlung der Tiere erforderlich ist, ein Nutzen, der namentlich in viehreichen Gegenden, wo es sich oft um die Vornahme großer Massenimpfungen handelt, sehr erheblich in die Wagschale fällt. Auch ist von Bedeutung, daß die Tiere viel rascher, nämlich schon 10—12 Tage nach der Impfung, immun sind und diesen Schutz unter gewöhnlichen Verhältnissen für 1 Jahr und selbst länger zu bewahren scheinen.

Wiederholt ist man vor einigen Jahren auf eigentümliche Reaktionserscheinungen aufmerksam geworden, die sich mitunter in unmittelbarem Anschluß an die Impfung einstellen und offenbar anaphylaktischen Charakter tragen (Kendziorra, Reinshagen, Kovárzik, Zinner, Alexandrescu & Ciuca u. a.). Sie sind bei Rindern und Pferden beobachtet worden, äußern sich in starker Unruhe, Anschwellen der Haut an Kopf und Hals, der Augenlider und Schleimhäute, schaumigem Ausfluß aus dem Maule usw., gewinnen öfters ein bedrohliches Aussehen, gehen aber meist rasch vorüber. Todesfälle sind nur höchst vereinzelt aufgetreten. Betroffen werden in der Regel solche Tiere, die nach längerer Pause von neuem geimpft werden, doch hat man mitunter auch in erstmalig geimpften Beständen anaphylaktische Reaktionen erhalten. Die Einverleibung fremdartigen Serums, namentlich im Wiederholungsfalle, trägt einzig und allein die Schuld hieran; da nach dem Vorschlage Verf.s lange Zeit immer ein Milchserum von Pferden, Rindern und Schafen benutzt wurde oder auch z. B. Pferdesera für Schutzimpfung von Rindern Verwendung fanden, war die Möglichkeit zur Auslösung anaphylaktischer Erscheinungen vorhanden. Für die Praxis hat sich hieraus die Lehre ergeben, immer das der Tierart homologe Serum anzuwenden. Seitdem dies geschieht, sind Reaktionen der beschriebenen Art nicht mehr beobachtet worden (Burow). Alexandrescu & Ciuca berichten über einen interessanten und überzeugenden Versuch, bei dem es ihnen gelungen ist, durch Erzeugung von Antianaphylaxie — vorherige Einspritzung einer kleinen Serumdosis — anaphylaktische Erscheinungen zu verhüten.

3. Anwendung des Milzbrandserums zu Schutz- und Heilzwecken.

Das Milzbrandserum gewährt auch für sich allein, in der Form der rein passiven Immunisierung, einen ausreichenden Schutz gegenüber der Spontanerkrankung. Man wird von der Serumschutzimpfung überall da mit Vorteil Gebrauch machen können, wo es sich darum handelt, bedrohten Beständen sofort Immunität zu verleihen. Daß dies in der Tat meist sicher gelingt, ist durch langjährige Erfahrungen festgestellt. So wurde das Milzbrandserum vielfach bei plötzlichem Ausbruch des Milzbrandes in einem Rinder-, Schaf- oder Pferdebestand angewendet, mit dem Ergebnis, daß es in solchen Fällen gelang, der Seuche mit einem Schlage Einhalt zu tun

und die noch nicht von der Infektion ergriffenen, aber nach Lage der Verhältnisse gefährdeten Tiere vor Erkrankung zu schützen. Es hat sich gezeigt, daß durch subkutane Injektion von 10—20—25 ccm Serum ein recht erheblicher Impfschutz zu erreichen ist. Insbesondere weisen verschiedene Beobachtungen darauf hin, daß diese passive Immunität von längerer Dauer zu sein scheint, als von vornherein zu vermuten war, und sich unter Umständen über viele Wochen, ja selbst einige Monate (2—3) erstrecken kann. Trotzdem wird es sich empfehlen, bei fortbestehender Infektionsgefahr durch eine spätere aktive Nachimpfung den einmal geschaffenen Impfschutz dauerhaft zu gestalten. Für diesen Zweck hat sich die nachträgliche Simultanimpfung durchaus bewährt (Sobernheim); auch das Pasteursche Verfahren kann herangezogen werden (Carini).

Das Milzbrandserum bietet den weiteren Vorteil, daß es auch als Heilmittel wirksam ist. Es hat in einer großen Zahl von Fällen zur Rettung erkrankter Tiere (Schafe, Rinder, Pferde) Verwendung gefunden. Je nach Schwere und Stadium der Erkrankung gelingt es, durch die Injektion von 25—50—100—150 ccm Tiere zu retten; selbst allerschwerste Erscheinungen sind durch Milzbrandserum mit Erfolg zu behandeln, wenn man größere Serummengen mehrmals injiziert, am besten intravenös. Deutsch empfiehlt, für Heilzwecke bei Rindern täglich bis zur Genesung 20 bis 30 ccm Serum intravenös oder subkutan zu injizieren. Mendez will bei Schafen und Rindern schon mit 10—20 ccm Serum eklatante Heilerfolge erreicht haben und sogar über ein Serum verfügen, das in Mengen von $^1/_2$—1 ccm bei Schafen und Rindern Heilkraft äußern soll. Die Heilkraft des Milzbrandserums wird auf Grund praktischer Erfahrungen überdies bestätigt von Riegler, Jaeger, Lothes, Simmat, Kendziorra, Gazzaniga, Varga, Halasz, Raebiger, Moritz, Oettle, Hartenstein, Lowe, Keleti, Masini u. a., wobei verschiedentlich hervorgehoben wird, daß selbst nach Auftreten der Bakterien im Blute eine Rettung der erkrankten Tiere möglich war (Sclavo, Jaeger, Riegler).

Beim Menschen ist die Serumtherapie des Milzbrandes etwa zu gleicher Zeit von Sclavo in Italien und von Mendez in den La Plata-Staaten in Angriff genommen worden. Zahlreiche Veröffentlichungen aus beiden Ländern bestätigen den Erfolg und rühmen den unverkennbar günstigen Einfluß, den die Seruminjektion auf Lokal- und Allgemeinerscheinungen ausübt (Sclavo, Pizzini, Sanna, Mendez & Lemos, Abba, Lazzaretti, Cicognani, Dassi u. v. a.). Auch die Statistik spricht zugunsten der Serumtherapie, indem nach einer Zusammenstellung Sclavos in Italien die Sterblichkeit der injizierten Fälle nur 6,09 Proz. betrug, bei einer früheren allgemeinen Milzbrandmortalität von 24,16 Proz., und Mendez für Argentinien sogar einen noch geringeren Prozentsatz der Sterbefälle bei spezifischer Serumbehandlung angibt. In Deutschland ist die Zahl der serumtherapeutisch behandelten Fälle bisher noch ziemlich gering (Wilms, Läwen, Koelsch, Beyer, Podtiagin, Becker), immerhin scheint es, als ob man auch hier günstige Eindrücke gewonnen hat. Ebenso liegen aus England Berichte vor, die im wesentlichen die Erfahrungen der italienischen Kliniker bestätigen (Bell, Mitchell, Lockwood & Andrews, Legge u. a.); nach Page ergibt die Milzbrandstatistik für England unter Ausschaltung der mit unzureichenden Dosen oder

aber erst in moribundem Zustande behandelten Fälle eine Sterblichkeit von 7,4 Proz. bei Serumtherapie, gegenüber einer Sterblichkeit von 26,5 Proz. in früheren Jahren (1889—1903) ohne Serumbehandlung.

Bezüglich der Anwendungsweise des Serums ist folgendes hervorzuheben. Nach der Anweisung Sclavos sind 30—40 ccm, an 3—4 Stellen verteilt, subkutan zu injizieren; nach 24 Stunden, wenn keine Besserung der lokalen oder allgemeinen Erscheinungen eingetreten ist, soll die Injektion mit 20—30 ccm in der gleichen Weise wiederholt werden; in schweren Fällen werden intravenöse Injektionen von 10 ccm empfohlen. Mendez stellt ein Milzbrandserum dar, das in Mengen von 3 ccm zu Heilzwecken eingespritzt werden soll; bei schweren Fällen rät er, die Injektion innerhalb der ersten 24 Stunden zu wiederholen. Im allgemeinen läßt sich wohl sagen, daß von einem hochwertigen Milzbrandserum 10—20 ccm in leichteren Fällen ausreichen, daß aber je nach Schwere und Stadium der Erkrankung unter Umständen größere Mengen injiziert werden müssen. Die Anwendung großer Dosen von 40—50—60 ccm ist besonders von italienischen Autoren empfohlen worden, und Bandi hat selbst 150 ccm Serum auf einmal intravenös mit bestem Erfolge injiziert. Eine einmalige oder öftere Wiederholung der Injektion wird im Einzelfalle von dem weiteren klinischen Verlauf abhängig zu machen sein. Intravenöse Einspritzung pflegt wirksamer zu sein als subkutane; auch intramuskulär kann injiziert werden (Becker).

Der Einfluß des Serums auf Krankheitsverlauf und Krankheitserscheinungen äußert sich nach den vorliegenden Berichten offenbar nicht immer ganz gleichartig. Auch solche Fälle, die durch die Seruminjektion zur Heilung gebracht werden, reagieren oft zunächst in recht verschiedener Weise. Während viele Kliniker eine günstige Wirkung auf die Lokalerscheinungen feststellten und alsbald die Oedeme und Drüsenschwellungen zurückgehen sahen, wird das gleiche von anderer Seite geleugnet (Lockwood & Andrews, Läwen u. a.). Auch das Verhalten der Temperatur ist nicht einheitlich. Schon Sclavo und Mendez machten bei ihren ersten Beobachtungen widersprechende Erfahrungen; Sclavo erblickt in einer Temperatursteigerung nach erfolgter Serumeinspritzung ein prognostisch günstiges Zeichen, wogegen Mendez den raschen Temperaturabfall bis zur Norm innerhalb der nächsten 24 Stunden für charakteristisch und entscheidend hält und geradezu als Krisis bezeichnet. Jedenfalls scheint auch nach den sonst in der Literatur enthaltenen Angaben aus dem Verhalten der Temperatur allein ein sicherer Schluß auf die therapeutische Wirkung des Serums nicht möglich zu sein. Gelegentlich tritt zunächst nach der Serumeinspritzung kollapsartige Schwäche ein, die bald aber zu schwinden und einer Besserung des Allgemeinbefindens zu weichen pflegt. Die Beurteilung des Einzelfalles ist wohl hinsichtlich der Heilwirkung des Serums überhaupt nicht ganz leicht. Fälle von Darmmilzbrand oder Lungenmilzbrand dürften bei dem stürmischen Verlauf der Erkrankung und ihrer meist erst späten Erkennung der Serumtherapie nur selten zugänglich sein. Der äußere Milzbrand des Menschen aber, in Form der Pustula maligna und des Milzbrandkarbunkels, der so gut wie ausschließlich den Gegenstand der Serumtherapie bildet, gibt an sich schon eine ziemlich günstige Prognose. Deshalb äußern sich auch manche Autoren

zurückhaltend und wagen die Frage, ob ein von ihnen mit Serum behandelter Milzbrandfall tatsächlich durch diesen Eingriff zur Heilung gebracht worden ist, nicht sicher zu entscheiden. Dennoch sprechen eine Reihe von Tatsachen unzweifelhaft für den therapeutischen Wert des Milzbrandserums. Einmal ergibt sich dies aus der Gesamtheit der Erfahrungen, die sich in der Statistik widerspiegelt und die zugleich lehrt, daß in anderen Ländern, namentlich in Italien und den La Plata-Staaten, der Milzbrandkarbunkel keineswegs den gutartigen Charakter zeigt wie etwa in Deutschland, ferner aber dürfen doch die Eindrücke und Beobachtungen des Klinikers bei aller Skepsis nicht einfach ignoriert werden. Angaben über Heilung von hoffnungslosen Fällen durch Seruminjektion liegen in größerer Zahl vor. Besonders beweisend erscheinen aber Mitteilungen, wonach es selbst dann noch möglich ist, den Menschen zu retten, wenn die Milzbrandbakterien bereits in den Kreislauf gelangt sind. Die ganz vereinzelten Beobachtungen dieser Art (Baduel & Daddi, Bandi, Becker) sind von um so größerem Werte, als nach den Erfahrungen Beckers die Milzbrandbakteriämie eine absolut ungünstige Prognose gibt.

Die Anwendung des Milzbrandserums zur Schutzimpfung von Menschen wäre unter Umständen da ratsam, wo erfahrungsgemäß eine Gefährdung durch industriellen Betrieb vorliegt, also bei Angestellten von Gerbereien, Roßhaarspinnereien, Pinsel- und Bürstenfabriken usw. Versuche nach dieser Richtung scheinen bisher nicht gemacht zu sein. Allard berichtet über einen schweren anaphylaktischen Anfall bei einer von zwei Personen, die infolge eines Unfalls im Laboratorium mit einer Milzbrandkultur bespritzt worden waren und sich hierauf prophylaktisch mit Milzbrandserum (10 ccm subkutan) behandelt hatten.

Literatur.

Abba, zit. nach Baumgartens Jahresbericht, **1899**.
Abel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, **1895**.
Afanassieff, Zieglers Beiträge z. pathol. Anat., Bd. 22, **1897**.
d'Agata, Ann. de l'inst. Pasteur, **1910**.
Aiello & Drago, Gazz. d. osped., **1898**.
Alexandrescu & Ciuca, Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 68, **1910**.
Allard, Berl. klin. Wochenschr., **1911**; auch ebenda, **1910**, S. 2368.
Andrejew, St. Petersb. Arch. f. Veterinärwissensch., **1898**.
Archangelski, Centralbl. f. d. med. Wissensch., **1883**.
Arloing, Arch. de physiol. norm. et pathol., **1886**.
— Compt. rend. de l'acad., T. 100 et 101, **1886**.
— Ebenda, T. 110, **1890** (Filtrate).
— Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., **1890**.
— Compt. rend. de l'acad., T. 114, **1892**.
Aronson, Berl. klin. Wochenschr., **1892**.
— Berl. klin. Wochenschr., **1912**.
Artemowitsch, Arch. f. Veterinärmed., **1894**.
Ascoli, A., Deutsche med. Wochenschr., **1901**.
— Ref. Biochem. Centralbl., Bd. 5, **1906**.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
— Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 48, **1906**.
— Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, **1908**.
— Berl. tierärztl. Wochenschr. und Deutsche med. Wochenschr., **1911**.
— La clin. veter., **1911**. (Metachrom. Färbung.)
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, **1911**.

Ascoli & Valenti, Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere, Bd. 7, **1910**.
Athanas, Wien. klin. Wochenschr., **1907**.
Aujeszky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**.
— Ebenda, Bd. 24, **1898**.
Baduel & Daddi, Policlin., Vol. 6, **1899**.
Baerthlein, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, Beiheft, und Deutsche med. Wochenschr., **1912**.
Bail, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, S. 10 und 517, **1900**.
— Prager med. Wochenschr., **1903**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, **1903**.
— Ebenda, Bd. 36 und 37, **1904**.
— Wien. klin. Wochenschr., **1906**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
— Folia serolog., Vol. 4, **1910**.
— Milzbrandimmunität. Handb. d. Serumtherapie etc., herausgeg. von Klimmer & Wolff-Eisner. Leipzig, W. Klinkhardt, **1911**
— Versuch eines natürlichen Systems der bakteriellen Infektionen. Jahresber. über die Ergebn. der Immunitätsforsch., **1911** (Weichardt).
Bail & Pettersson, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33 und 34, **1903**.
Bail & Weil, Arch. f. Hyg., Bd. 73, **1911**.
Bakunin & Boccardi, Rif. med., **1891**.
Balp & Carbone, Giorn. della R. accad. di med. di Torino, **1891**.
Bandi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, **1904**.
Barber, Journ. of infect. dis., Vol. 6, **1909**.
Bardach, Ann. de l'inst. Pasteur, **1889** et **1891**.
Barreau, Arch. f. Hyg., Bd. 70, **1909**.
Barrett, zitiert nach Baumgartens Jahresber., Bd. 8, **1892**.
de Bary, Vergl. Morphol. u. Biol. der Pilze usw., **1884**.
Basch & Weleminski, Berl. klin. Wochenschr., **1897** und Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 47, **1898**.
Baudet, Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, **1911**.
Baumgarten, Archiv d. Heilk., **1876**.
— Lehrb. d. pathol. Mykol., Braunschweig, H. Bruhn, **1890**.
— Arb. a. d. pathol.-anat. Inst. zu Tübingen, Bd. 3, und Berl. klin. Woch., **1899**, Nr. 41.
Becker, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 112, **1911**.
— Deutsche med. Wochenschr., **1912**.
— Mitteil. a. d. Hamburgischen Staatskrankenanstalten, Bd. 13, **1912**.
— Münch. med. Wochenschr., **1912**.
Beco, Centralbl. f. allgem. Pathol., **1895**.
v. Behring, Deutsche med. Wochenschr., **1887**.
— Centralbl. f. klin. Med., **1888**.
— Deutsche med. Wochenschr., **1889**.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6 und 7, **1889**.
— Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 5.
— Deutsche med. Wochenschr., **1903** und Tuberkulose, Marburg, Elwert, **1903**.
v. Behring & Much, Deutsche med. Wochenschr., **1904**.
Bejnarowicz, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., **1911**.
Bell, Brit. med. journ., **1905**.
Belli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
Bergonzini, Rassegna di sc. med., **1891**.
— zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 7, **1891**.
Bericht des Charkower Vet.-Inst., zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 14, 1898.
Bernabei, Atti della R. accad. med. di Roma, **1890**.
Berndt, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, **1900**.
Bettmann & Laubenheimer, Deutsche med. Wochenschr., **1912**.
Beyer, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 385.
Bezançon & Labbé, Compt. rend. soc. Biol., **1898**.
Bezzola, Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, **1911**.
Bianchi-Mariotti, Wien. med. Presse, **1894**.
Biedl & Kraus, Arch. f. exper. Pathol., Bd. 37, **1895**.
Bielecki, Compt. rend. soc. Biol., T. 70, **1911**.
Bierbaum, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911**.
— Deutsche med. Wochenschr., **1912** (Salvarsan).

Bierbaum & Boehncke, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912** und Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 12, H. 2, **1912**.
Birch-Hirschfeld, ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 4, **1888** und Zieglers Beitr. usw., Bd. 9, **1891**.
Bitter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, **1888**.
— Ebenda, Bd. 12, **1892**.
Blagovetschewski, Ann. de l'inst. Pasteur, **1890**.
Blaise & Sambuc, Compt. rend. soc. Biol., **1897**.
Bley, Centralbl. f. Bakt., Bd. 67, **1913**.
de Blieck, Ref. Baumgartens Jahresbericht, **1906**.
Blumenreich & Jacoby, Berl. klin. Wochenschr., **1897**.
Boccardi, Rif. med., **1888**.
Boehm, Arch. f. Hyg., Bd. 62, **1907**.
Boidin, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., Bd. 17, **1905**.
Boidin & Fiessinger, Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 65, **1908**.
Bollinger, Zur Pathologie des Milzbrandes. München **1872**.
— Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 14, **1874**.
— Sitzungsbericht der Gesellsch. f. Morphol. u. Phys., München **1885**.
— Ueber die Regenwürmer als Zwischenträger des Milzbrandgiftes. Stuttgart, Enke, **1886**.
Bolton, M. (mitgeteilt von Flügge), Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, **1886**.
Bonardi, Arch. Ital. di clin. med., **1892**.
Bongert, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1902**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, **1903** und Bd. 35, **1904**.
Boni, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, **1900** und Münch. med. Wochenschr., **1900**.
de Bono & Frisco, Ann. d'igiene sperim., **1899**.
Bordet & Gengou, Ann. de l'inst. Pasteur, **1901**, p. 289.
Bormans, ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 11, **1895**.
Bouchard, Compt. rend. de l'acad., T. 108, **1889**.
Brauell, Virch. Arch., Bd. 11, **1857** und Bd. 14, **1858**.
Braunschweig, Fortschr. d. Med., **1889**.
Brekle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, **1909**.
Brieger & Fränkel, Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
Brieger, Kitasato & Wassermann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1892**.
Buchner, Sitzungsber. d. Kgl. Bayr. Akad. d. Wissensch. zu München, **1880**.
— Münch. med. Wochenschr., **1887** und Arch. f. Hyg. Bd. 8, **1888**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 5 und 6, **1889**.
— Ebenda, Bd. 7 und 8, **1890**.
— Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
Bujwid, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, **1895**.
Bunge, Fortschr. der Medizin, **1895**.
Burggraf, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 22, **1912**.
Burow, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1903**.
— Intern. tierärztl. Kongreß, Budapest **1905**.
— Beitr. zur Klärung offener Fragen beim Milzbrand und seiner Bekämpfung. Berlin, R. Schoetz, **1912**.
Burri, Hyg. Rundschau, **1894**.
Busson, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, **1911**.
Buttersack, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8, **1892**.
Cadéac, Journ. de physiol. et de pathol. génér., T. 4, **1902**.
Cadéac & Mallet, Lyon méd., **1887**.
Calamida, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, **1904**.
Canalis & Morpurgo, Fortschr. der Medizin, **1890**.
Canon, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1901**.
Carini, Schweizer Arch. f. Tierheilk., **1904**.
— Deutsche med. Wochenschr., **1904**.
— Rec. de méd. vét. bull. etc., T. 87, **1910**.
Caro, Rif. med., **1893**.
Casagrandi, Ann. d'igiene sperim., **1900**.
— Ebenda, **1902**.
Casagrandi & Bernabei, Ann. d'igiene sperim., **1899**.
Casalotti, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911**.
Catterina, zitiert nach Lubarsch & Ostertag, Ergebn. d. allgem. Pathol. usw. (1898). Wiesbaden, Bergmann, **1900**.

Celli, Ann. dell. ist. d'igiene di Roma, **1889**.
Chabert, Description et traitement du charbon. Paris **1780**.
Chamberland, Sitzungsber. d. VI. intern. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. zu Wien, 1887; zit. nach Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, **1887**.
Chamberland & Roux, Compt. rend. de l'acad. etc., T. 96, **1882**.
Champetier, Rec. de méd. vétér., T. 87, **1910**.
Charon, Valade & Texier, Rec. de méd. vétér., T. 87, **1910**.
Charrin & Guignard, Compt. rend. de l'acad., T. 108, **1889**.
Charrin & Roger, Arch. de physiol. norm. et pathol., **1890**.
Chauveau, Compt. rend. de l'acad., T. 94, **1882**.
— Ebenda, T. 96, **1883**.
— Ebenda, T. 98, **1884**.
— Ebenda, **1885**, 6. juillet.
— Ann. de l'inst. Pasteur, **1888**.
— Compt. rend. de l'acad., T. 109, et Arch. de méd. expér., **1889**.
Chauveau & Phisalix, Compt. rend. de l'acad., T. 120, **1895**.
de Christmas, Ann. de l'inst. Pasteur, **1891**.
Cicognani, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
Cienkowski, zit. nach Wyssokowitsch, Fortschr. der Medizin, **1889**.
Ciuca & Stoicesco, Compt. rend. soc. Biol., T. 67, **1909**.
Ciuca & Fenea, Compt. rend. soc. Biol., T. 67, **1909**.
Clement, Ann. d. microgr., T. 8, **1896**.
Cler, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 37, **1904**.
— Ebenda, Bd. 40, **1906**.
Cohn, P., Berl. klin. Wochenschr., **1897** und **1899**.
Commission zur Untersuchung der verschiedenen Vaccins usw., zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 14, **1898**.
Conradi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, **1899**.
— Ebenda, Bd. 34, **1900** und Bd. 38, **1901**.
— Zeitschr. f. d. ges. Biochem., Bd. 1, **1901** (Resistenzsteigerung).
Costantini, zit. nach Baumgartens Jahresber., **1901**.
Crookshank, zitiert nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 4, **1888**.
Curschmann, Kongr. f. inn. Med. zu Wiesbaden, **1886**.
Czaplewski, Zieglers Beitr., Bd. 7, **1889**.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1892**.
Dache & Malvoz, Ann. de l'inst. Pasteur, **1892**.
Daddi & Baduel, La clin. med. Ital., **1899**.
Dammann & Freese, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1909**.
— — Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 37, **1911**.
Danysz, Ann. de l'inst. Pasteur, **1900**.
Dasso, Seroterapia en el carbunclo extern. del Hombre. Buenos Aires **1900**.
Davaine, Compt. rend. de l'acad., T. 57, **1863**.
Davaine & Raimbert, Ebenda, T. 59, **1864**.
Dawson, The vet. journ., Vol. 67, **1911** und U. S. Department of agriculture, Bull. 137, Washington, **1911**.
Deléarde, Ann. de l'inst. Pasteur, **1897**.
Denys & Kaisin, La cellule, **1893**.
Detre-Deutsch, VIII. internat. tierärztl. Kongreß, Budapest **1905**.
Deutsch & Fristmantel, Impfstoffe und Sera, Leipzig, Thieme, **1903**.
Deycke, Deutsche med. Wochenschr., **1894**.
Deycke & Much, Med. Klinik, **1908**.
Diatroptoff, Ann. de l'inst. Pasteur, **1893**.
Diedrichs, Inaug.-Diss. Gießen, **1908**.
Dietrich, Arb. a. d. pathol. Instit. zu Tübingen, Bd. 3, **1901** und Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
— Baumgartens Jahresbericht, **1903**, Anm. S. 856.
Dietrich & Liebermeister, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32, **1902**.
Dieudonné, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 9, **1894**.
Ditthorn, Arch. f. Hyg., Bd. 57, **1906**.
Djoubelieff, Compt. rend. soc. Biol., T. 72, **1912**.
Doehle, Beobachtungen über einen Antagonisten des Milzbrandes (Habilitat.-Schrift), Kiel **1889**.
Donati, Lo sperimentale, **1906**.
— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.

di Donna, Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, 1906.
v. Drigalski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900.
v. Dungern, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894.
Dupont, Soc. de biol., T. 58, 1905.
Dyrmont, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 20, 1886.
Eberle, Zeitschr. f. Hyg. usw. d. Haustiere, Bd. 2, 1907.
Edelmann, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1909.
Eggebrecht, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1910.
Eisenberg, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 1908.
— Ebenda, Bd. 48, 125, 1909.
— Ebenda, Bd. 48, 257, 1909.
— Ebenda, Bd. 63, 1912.
Ekkert, St. Petersb. Arch. f. Veter.-Wiss., 1898.
Elsässer, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 23, 428, 1913.
Elsässer & Siebel, Ebenda, 1912.
Emmerich, zit. nach Baumgartens Jahresber., 1886.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
Emmerich & Loew, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899.
— — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901.
Emmerich, Loew & Korschun, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
Emmerich & di Mattei, Fortschr. d. Med., 1887.
Emmerich & Saida, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, 1900.
Enderle, Arb. a. d. pathol.-anat. Instit. zu Tübingen (v. Baumgarten), Bd. 8, Heft 1, 1912.
Enderlen, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 15, 1889.
Engler, Inaug.-Diss. Bern 1911.
Eppinger, Wien. med. Wochenschr., 1888 und Die Hadernkrankheit usw., Jena, G. Fischer, 1894.
Eraud & Hugounenq, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 1891.
v. Esmarch, Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 5, 1888; Bd. 7, 1889.
— Hyg. Rundschau, 1902 (Vakuumdesinfektion).
Fahrenholtz, Inaug.-Diss. Königsberg 1889.
Favero, La clin. vet., 1911.
Feltz, Compt. rend. de l'acad., T. 95, 1882 und T. 99, 1884.
— Arch. génér. de méd., 1886.
Fermi, Arch. f. Hyg., Bd. 10, 1890.
Feser, Der Milzbrand auf den oberbayrischen Alpen. Berlin 1876.
Fiorentini, zit. nach Ostertag.
Fischel, Fortschr. d. Med., 1891.
Fischoeder, Fortschr. d. Vet.-Hyg., Bd. 1, 1903.
— Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 51, 1909.
— Ebenda, Bd. 60, 1911.
— Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 37, 1911.
— Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 12, 1912.
— Ebenda, 1913.
Floris, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1912.
Fochier & Merieux, Compt. rend. de la soc. de Biol., 1900.
v. Fodor, Deutsche med. Wochenschr., 1886.
— Wien. med. Wochenschr. und Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, 1890.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 1895.
Forster, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 1906.
Fortineau, Compt. rend. acad. sciences, T. 150, 1910.
Foth, Zeitschr. f. Veterinärk., Bd. 3, 1891.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, 1892.
— Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 36, Suppl., 1910.
Foth & Wulff, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. d. Haustiere, Bd. 8, 1910.
Fraenkel, C., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, 1889.
— Grundriß d. Bakterienkunde. Berlin, Hirschwald, 1890.
— Hyg. Rundschau, 1894.
— Ebenda, 1901.
Frank, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 1886.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, 1888.

Frank, Centralbl. f. Bakt., Bd. 8, **1890**.
— Münch. med. Wochenschr., **1899**.
Frank & Lubarsch, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11, **1891**.
Franke, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1910**.
Frankland, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, **1894**.
Frenkel, Arch. de méd. expérim. etc., **1892**.
Freudenreich, Ann. de l'inst. Pasteur, **1888**.
Friedberger & Fröhner, Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therap., 7. Aufl., Stuttgart, Enke, **1908**.
Friedrich, Arch. f. klin. Chir., Bd. 59, **1899**.
Gabritschewski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, **1891**.
Gärtner, R. Koch-Festschr., Jena, G. Fischer, **1903**.
Gärtner & Dammann, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
Galeotti, zit. nach Baumgartens Jahresber., **1902**.
— Il Morgagni, Vol. 45, **1903**.
Galli-Valerio & Vourloud, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, **1909**.
Galtier, zit. nach Baumgartens Jahresber., Bd. 8, **1892**.
— Journ. de méd. vét., **1898**.
— Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
— Journ. de méd. vét., **1903**.
Gamaleïa, Ann. de l'inst. Pasteur, **1888**, p. 229 et 517.
— Fortschr. d. Med., **1889**.
Garré, Korrespondenzblatt f. Schweiz. Aerzte, **1887**.
Garrels, Deutsche Gerberzeitung, **1901**.
de Gasperi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, **1911**.
Gazzaniga, zit. nach Burow, **1912**.
Gebauer, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 1, **1897**.
Gemelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, **1903**.
Gengou, Ann. de l'inst. Pasteur, **1899**.
Geppert, Berl. klin. Wochenschr., **1889**.
— Ebenda, **1890**.
— Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
Gerlach, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10, **1891**.
Giani, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, **1905**.
de Giana, Ann. de micrographie, **1890**.
Gibier, Compt. rend. de l'acad., T. 94.
Gins, Desinfektion, Bd. 3, **1910**.
Glage, ref. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, S. 1667.
Glynn, Journ. of hyg., Vol. 12, **1912**.
Glynn & Cox, Journ. of pathol. and bact., Vol. 16, **1912**.
Glynn & Lewis, Journ. of hyg., Vol. 12, **1912**.
Goldberg, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
Gordzialkowsky, St. Petersb. Arch. f. Veterinärwiss., **1897**.
Gottstein, Hyg. Rundschau, **1902**.
— Ebenda, **1906**.
Grabert, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. d. Haustiere, Bd. 7, **1910**.
Gram, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, **1903**.
Gramatschikoff, Arb. a. d. pathol.-anat. Inst. Tübingen, Bd. 1, **1892**, und Ann. de l'inst. Pasteur, **1893**.
Granucci, La clin. vet., **1911**.
Greenfield, Brit. med. journ., **1881**.
Grethe, Fortschr. d. Med., **1897**.
Griglio, Ann. d'igiene sperim., Vol. 7, **1897**.
Grimme, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, **1904**.
Gruber, Oesterr. Sanitätsw., Bd. 8, **1896**.
— Ebenda, **1901**.
— Centralbl. f. Bakt., Ref., Beiheft, Bd. 44, **1909**.
Gruber & Futaki, Münch. med. Wochenschr., **1906** und **1907**.
— — Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, Beih., **1906**.
— — Deutsche med. Wochenschr., **1907**.
Guillain, Boidin & Fiessinger, Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 63, **1907**.
Guttmann, Virch. Archiv, Bd. 107, **1887**.
Haase, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 20, **1894**.

HAHN, Münch. med. Wochenschr., **1897**.
HALASZ, Allat. Lapok, **1908**.
HALL, Centralbl. f. Bakt., Bd. 66, **1912**.
HAMM, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907** und Bd. 46, **1908**.
HAMMER & FEITLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, **1898**.
HANKIN, Brit. med. journ., **1889**.
— Ebenda, **1890**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 9 u. 10, **1891**.
HANKIN & WESBROOK, Ann. de l'inst. Pasteur, **1892**.
HARRIS, Ann. report of local Gov. Board, London **1889/90**.
HARTENSTEIN, Ber. über d. Veterinärwesen im Königreich Sachsen, **1909**.
HECTOEN, Journ. of infect. dis., **1906**.
HEIDER, Arch. f. Hyg., Bd. 15, **1892**.
HEIM, Arch. f. Hyg., Bd. 40, **1901**.
— Münch. med. Wochenschr., **1904**.
— Festschr. f. J. ROSENTHAL, **1906**.
HEIM & GEYGER, **1893**; zit. nach HEIM.
HEINE, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1904**.
HEJJA, zit. nach v. FODOR, Handb. d. Hyg., (Weyl), Bd. 1, **1896**.
HESS, Virch. Archiv, Bd. 109, **1887**.
HEUSINGER, Die Milzbrandkrankheiten der Tiere und des Menschen. Erlangen **1850**.
HEYROVSKY & LANDSTEINER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.
HILDEBRANDT, Beitr. z. pathol. Anat. u. Physiol. von Ziegler & Nauwerck, Bd. 2, **1888**.
HILGERMANN & MARMANN, Arch. f. Hyg., Bd. 79, **1913**.
HINTERBERGER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
— Ebenda, Bd. 45, **1907**.
HIROTA, Ebenda, Bd. 31, **1902**.
HITZIG, Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1895**.
HOBSTETTER, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912**.
HOCHSTETTER, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1887**.
HOFFA, Ueber die Natur des Milzbrandgiftes. Wiesbaden, Bergmann, **1886** und v. LANGENBECKS Arch., Bd. 39, **1889**.
HOFFMANN, Inaug.-Diss. Halle **1904**.
HOFHERR, Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, **1910**.
HOFMANN, Inaug.-Diss. Leipzig **1905**.
HOLTERBACH, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1909**.
HOLTZENDORFF, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1894**.
HOPPE, Inaug.-Diss. Leipzig **1908**.
HORN, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 7, **1910**.
HORTON, Journ. of infect. diseases, Vol. 3, **1906**.
HOSANG, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 28, **1902**.
HUMMEL, Veröffentl. aus d. Veterinärberichten der beamteten Tierärzte Preußens, **1904**.
HÜNERMANN, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1889**.
HUEPPE, Oesterreich. Sanitätswesen, **1907**, Nr. 21, Beil.
HUEPPE & WOOD, Berl. klin. Wochenschr., **1889**.
HUTYRA, zitiert nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 6, **1890**.
— Ungar. Vet.-Ber., zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 17, **1901**.
— Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1908**.
HUTYRA & MAREK, Spez. Pathol. u. Therapie d. Haustiere, 3. Aufl., Jena, Fischer, **1910**.
JACOBITZ, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
JACOBSTHAL & PFERSDORFF, Zeitschr. f. Hyg. usw. der Haustiere, Bd. 1, **1906**.
JAEGER, Monatshefte f. prakt. Tierheilk., Bd. 15, **1904**.
JAHN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, **1910**.
Jahresbericht d. Vet.-Inst. zu Kasan, zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 17, **1901**.
JANSEN, zitiert nach Baumgartens Jahresbericht, **1903**.
JAWORSKI & v. NENCKI, Münch. med. Wochenschr., **1895**.

Jensen, zitiert nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 7, 1891.
— Ref. Baumgartens Jahresbericht, 1907.
Ilkewicz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 1894.
Inghilleri, Riv. d'igiene e sanità pubbl., 1893.
Johne, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 19, 1893.
Jöhnk, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909.
— Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1909.
Junack, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 23, 1913.
Jürgelunas, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 1903.
Iwanow, Ann. de l'inst. Pasteur, 1892.
Kaesewurm, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1904.
Kalle & Co., Patentschrift; Ref. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., 1909.
Karl, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1908.
Karlinski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, 1889 (Schnecken).
— Ebenda, Bd. 9, 1891.
Kasparek & Kornauth, Arch. f. Phys., Bd. 63, 1896.
Kaufmann, Deutsche med. Wochenschr., und Hyg. Rundschau, 1898.
Keleti, Ref. Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1909.
Kendziorra, Veröff. aus d. Veterinärberichten d. beamteten Tierärzte Preußens, 1904 und 1906.
Kern, Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, 1897.
Kessler, Inaug.-Diss. Würzburg 1902.
Kien, Inaug.-Diss. Straßburg 1900.
Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, 1890.
Kitt, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München, 1885.
— Einiges über den Milzbrand bei Vögeln und die Pasteursche Schutzimpfung. Leipzig, Vogel, 1886.
— Jahresber. d. Kgl. Zentral-Tierarzneischule in München (1884—85), Leipzig Vogel, 1886 und: Wert und Unwert der Schutzimpfung gegen Tierseuchen, Berlin 1886.
Klein, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1899.
Klein, E., zitiert nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 6, 1890.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 1894.
Klein, L., Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889.
Klein & Coxwell, Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, 1892.
Klemperer, G., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 20, 1892.
Klepzoff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 1895.
Klett, A., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, 1900.
— Ebenda, Bd. 35, 1900.
Klett, R., Inaug.-Diss. Gießen 1894; ferner: Deutsche tierärztl. Wochenschr., Bd. 2, 1894.
Klimoff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901.
Klinke, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909.
Koch, J., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 69, 1911.
Koch, R., F. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanz., Bd. 2, 1876.
— Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881.
— Ueber die Milzbrandschutzimpfung, eine Entgegnung auf den von Pasteur in Genf gehaltenen Vortrag. Kassel und Berlin, 1882.
Koch, Gaffky & Löffler, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881.
— Ebenda, Bd. 2, 1884.
Koch & Wolffhügel, Ebenda, 1881.
Koch, W., Milzbrand und Rauschbrand. (Deutsche Chirurgie, v. Billroth & Lücke). Stuttgart 1886.
Kodama, Centralbl. f. Bakt., Bd. 62, 1912.
— Ebenda, Bd. 68, 1913.
Koelsch, Münch. med. Wochenschr., 1910.
Kolessnikoff, zitiert nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 7, 1891.
Korányi, Spez. Pathol. u. Therapie v. Nothnagel, Bd. 5, Wien, Hölder, 1897.
Korkunoff, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889.
Koschin, Ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 15, 1899.
Kossel, Charité-Annalen, Bd. 22, 1897.
Kostjurin & Kraïnsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 1891.
Koubassoff, Compt. rend. de l'acad., T. 101, 1885.

Kovárzik, Allatorvosi Lapok, **1909**.
Kowalewsky, Bull. de l'acad. des sciences de St.-Pétersbourg, zit. nach Lode.
Krajewski, Centralbl. f. d. med. Wissensch., **1886**.
Krause, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
Kreibich, Wien. klin. Wochenschr., **1907**.
v. Krogh. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.
Krönig & Paul, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, **1897**.
Krompecher, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
Krumbholz, Zieglers Beitr., Bd. 16, **1894**.
Kübler, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 15, **1899**.
Kunze, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1903**.
v. Kurlow, Arch. f. Hyg., Bd. 9, **1889**.
Kurlow & Wagner, zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 5, **1889**.
Kutschuk, Centralbl. f. allgem. Pathol. usw., **1899**.
Kuylenstierna, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, **1903**.
Laitinen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, **1900**.
Lambotte & Maréchal, Ann. de l'inst. Pasteur, **1899**.
Lambotte & Stiennon, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, **1906**.
Landi, Riv. gener. ital. di clinica med., **1891**.
Lange, zitiert nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 10, **1894**.
Lange, L., Hyg. Rundschau, **1901**, Nr. 10 und 11.
Latis, Rif. med., **1889** und Zieglers Beitr. usw., Bd. 10, **1891**.
Laubenheimer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 70, **1911**.
Läwen, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 95, **1908**.
Lazarus, Compt. rend. soc. Biol., T. 66, **1909**.
— Ann. de l'inst. Pasteur, **1910**.
Lazarus & Weyl, Berl. klin. Wochenschr., **1892**.
Lazzaretti, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
Lebre, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, **1912**.
van Leent, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, **1900**.
Legge, Brit. med. journ., **1905**.
Lehmann, Münch. med. Wochenschr., **1887**.
— Würzb. med.-physikal. Gesellsch., **1890**.
Lénárd, Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, **1911**.
Leoncini, Gazz. internaz. med., **1911**.
Lesky, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., **1888**.
Levy & Beckmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1906**.
Levy & Pfersdorff, Deutsche med. Wochenschr., **1902**.
Lewandowski, Deutsche med. Wochenschr., **1890**.
Lewek, Zieglers Beitr., Bd. 6, **1889**.
Lewin, Ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 3, **1887**.
Liakhovetsky, Arch. des sciences biol., T. 4, **1895**.
Lignieres & Durrien, zit. nach Baumgartens Jahresbericht, **1903**.
Lingard, Fortschr. der Medizin, **1889**.
Livingood, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**.
Lockwood & Andrews, Brit. med. journ., **1905**.
Lode, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, **1903**.
— Arch. f. Hyg., Bd. 28, **1897**.
Löffler, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1881**.
— Ges. f. Heilk., **1887**; zit. nach Behring, 1889, S. 139.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 767, **1887** (Pasteursche Schutzimpfung).
Löhlein, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, **1906** (Beiheft).
— Ann. de l'inst. Pasteur, **1905** und **1906**.
Lösener, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 12, **1896**.
Löte, zitiert nach Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, **1887**.
Löwit, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, **1896**.
Loir, Arch. de méd. expér. etc., T. 4, **1892**.
Loir, Germond & Hinds, zit. nach Ann. de l'inst. Pasteur, T. 2, 1888.
London, Arch. des sciences biol., **1898** u. **1900**.
Lothes, Veröff. aus d. Veterinärberichten d. beamteten Tierärzte Preußens, **1904**.
Lowe, Journ. of trop. veter. sc., Vol. 4, **1909**.

Lubarsch, Fortschr. d. Med., Bd. 6, **1888** und Tagebl. d. 61. Versamml. deutsch. Naturforscher u. Aerzte in Köln, **1888**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, **1889**.
— Virch. Arch., Bd. 124, **1891**.
Lucet, Rec. de méd. vét., T. 88, **1911** und Compt. rend. acad. des sciences, T. 152, **1911**.
Lüpke, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1895**.
Lutz, Compt. rend. soc. Biol., T. 70, **1911**.
Maag, Experiment. Beitr. z. Milzbrandinfektion beim Schwein. Inaug.-Diss. Stuttgart, **1911**.
Mac Fadyean, Journ. of compar. pathol. and therap., Vol. 16, **1903**.
— Ebenda, Vol. 22, **1909**.
Machnoff, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, **1890**.
Malfitano, Compt. rend. de l'acad., T. 131, **1900**.
Malfitano & Strada, Compt. rend. soc. Biol., T. 59, **1905**.
Maltzew, Russkaja med., **1891**.
Malvoz, zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 3, **1887** und Ann. de l'inst. Pasteur, **1888**.
— Ann. de l'inst. Pasteur, **1899**,
— Ebenda, **1902**.
Manfredi, ref. Baumgartens Jahresbericht, **1887**.
Manfredi & Viola, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, **1899**.
Manouélian, Ann. de l'inst. Pasteur, **1911**.
Marchand, Virch. Arch., Bd. 109, **1887**.
Marchoux, Ann. de l'inst. Pasteur, **1895**.
Marchoux & Salimbeni, Ann. de l'inst. Pasteur, **1903**.
Marino, Compt. rend. soc. Biol., T. 70, **1911**.
Markoff, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911**.
— Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 12, H. 2, **1912**.
Marmier, Ann. de l'inst. Pasteur, **1895**.
Martel, Ebenda, **1900**.
Martens, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1909**.
Martin, Proc. roy. soc., **1890** und 19. Ann. report of the local gov. board, London **1889/90**.
Martinotti & Barbacci, Rassegna di scienze med., **1890** und Fortschr. d. Medizin, **1891**.
Martinotti & Tedeschi, Gazz. med. di Torino, **1891** und Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, **1891**.
Marx, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Bibl. v. Coler, Berlin, Hirschwald, **1902**.
Marxer, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1905**.
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 13, **1912**.
— Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1912**.
Masini, La clinica veterinar., **1911**.
Massa, Rif. med., Vol. 20, **1896**.
di Mattei, Arch. f. Hyg., Bd. 29, **1897**.
— zit. nach Sclavo, **1901**.
Matzuschita, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, **1900**.
Maumus, Sem. méd., **1893**.
Mayer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, **1899**.
— Münch. med. Wochenschr., **1900**.
Mehrdorf, Berl. Arch. f. Tierheilk., Bd. 26, **1900**.
Melnikow-Raswedenkow, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, **1896**.
— Ebenda, Bd. 25, **1897**.
Meloni, zit. nach Nocard & Leclainche.
Mendez, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, **1898**.
— Ebenda, Bd. 26, **1899**.
— Anal. del circul. med. argent, **1901**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, **1904**.
Mendez & Lemos, Rev. de la soc. med. Argent., **1898**.
Metschnikoff, E., Virch. Arch., Bd. 96, **1884**.
— Ann. de l'inst. Pasteur, **1887**.

METSCHNIKOFF, E., Fortschr. der Medizin, **1889**.
— Ann. de l'inst. Pasteur, **1890**.
— Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena, Fischer, **1902**.
METSCHNIKOFF & ROUX, Ann. de l'inst. Pasteur, **1891**.
METSCHNIKOFF, O., Ebenda, **1891**.
MEYER, A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, **1903**.
MIESSNER, Centralbl. f. Bakt., Ref., Beiheft, Bd. 57, **1913**.
MIGULA, System der Bakterien. Jena, Fischer, **1897**.
MITCHEL, Brit. med. journ., **1905**.
MOEGLE, Centralbl. f. Bakt., Bd. 66, **1912**.
MÖLLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, **1891**.
MOMONT, Ann. de l'inst. Pasteur, **1892**.
MORIL, Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 16, **1890**.
MORISANI, zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 2, **1886**.
MORITZ, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**.
MORPURGO, Riv. d'igiene, **1898**.
MORSE, Inaug.-Diss. Berlin **1881**.
MOSEBACH, Inaug.-Diss. Bonn, **1901**.
MÜHLMANN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, **1894**.
MÜLLER, K., Fortschr. der Medizin, **1893**.
MÜLLER, M., Centralbl. f. Bakt., Bd. 66, **1912**.
MÜLLER & ENGLER, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 8, **1910**.
MÜLLSCHITZKY, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 11, **1912**.
MULLIE, Ann. de méd. vét., T. 54, **1905**.
MURILLO, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, **1906**.
MUSEHOLD, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 15, **1899**.
MUSKATBLÜTH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 1, **1887**.
MUZIO, Rif. med., **1898**.
NAKANISHI, Münch. med. Wochenschr., **1900** und Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
NAPIAS, Ann. de l'inst. Pasteur, **1900**.
NEGRONI, Bioch. e. terapia sperim., **1911**.
NEKLJUDOW, Petersb. Veterinärbote, **1905**.
NENCKI, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., **1885**.
NEUMARK, Inaug.-Diss. Berlin **1907**.
NEVERMANN, Formulare zur Anordnung von Schutzmaßregeln bei Seuchenausbruch (Nr. 1: Milzbrand). Berlin, R. Schoetz.
NIENS, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1913**.
NIKOLSKY, Ann. de l'inst. Pasteur, **1900**.
NISSEN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 6, **1889**.
— Ebenda, Bd. 8, **1890**.
DE NITTIS, Ann. de l'inst. Pasteur, **1901**.
NOCARD & LECLAINCHE, Les maladies microbiennes des animaux. Paris, Masson & Cie., **1903**.
NOETZEL, Fortschr. der Medizin, **1896**.
— Ebenda, **1898** (Wundinfektion).
— Arch. f. klin. Chir., Bd. 55, **1897**.
— Ebenda, Bd. 57, **1898** (Intravenöse Infektion).
— Ebenda, Bd. 60, **1900**.
NONNOTTE & SARTORY, Compt. rend. soc. Biol., T. 64, **1908**.
NOVY, Labor. Work in bacteriol., Ann. Arbor, **1899**.
NUNOKAWA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, **1909**.
— Ebenda, Bd. 53, **1910**.
NUTTALL, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, **1888**.
OEMLER, zit. nach R. KOCH (**1881**) und W. KOCH.
OETTLE, Münch. tierärztl. Wochenschr., **1909**.
OGATA & JASUHARA, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, **1891**.
OHLMÜLLER, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 8, **1892**.
OLITZKY, Inaug.-Diss. Bern, **1891**.
OLIVERO, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., **1910**.
OLT, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1899**.
OPPERMANN, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 32, **1906**.
OSBORNE, Arch. f. Hyg., Bd. 11, **1890**.

Osol, Inaug.-Diss. Dorpat, **1885**.
Ostertag, Handb. der Fleischbeschau, Stuttgart, Enke, **1902**.
Otsuki, Inaug.-Diss. Halle **1899** und Hyg. Rundschau, **1900**.
Ottolenghi, Atti R. accad. dei fisiocritici, ser. IV, Vol. 14, **1902**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1904**.
— Atti R. accad. dei fisiocritici, **1904** u. **1906**.
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 9, **1911**.
Paccanaro, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., **1909**.
Page, Journ. of hyg., Vol. 9, Nr. 4, **1909**.
Paltauf, Wien. med. Wochenschr., **1888**.
Pane, Atti della R. accad. med. di Roma, **1890**.
— Riv. clin. e terapeut., **1891**.
— Ebenda, **1892**.
— Arch. Ital. di clin. med., **1894**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.
Pansini, Riv. d'igiene, **1889**.
Pasteur, Bull. de l'acad. de méd., **1880**.
Pasteur & Joubert, Compt. rend. de l'acad., T. 84 et 85, **1877**.
Pasteur, Joubert & Chamberland, Ebenda, T. 87, **1878**.
Pasteur, Chamberland & Roux, Compt. rend. de l'acad., T. 92, **1881**.
Pawlowsky, Virch. Arch., Bd. 108, **1887**.
Pekelharing, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat., Bd. 8, **1890**.
— La semaine méd., **1892**.
Pernice & Alessi, Rif. med., **1891**.
Pernice & Pollaci, Rif. med., **1892**.
— — Ebenda, **1893**.
Pernice & Scagliosi, Deutsche med. Wochenschr., **1892**.
Perroncito, zit. nach Demateis, Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, **1889**.
Petermann, Ann. de l'inst. Pasteur, **1891** u. **1892**.
Petri, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 7, **1891**.
Petri & Maassen, Ebenda, Bd. 8, **1893**.
Petruschky, Beitr. z. pathol. Anat. usw., Ziegler & Nauwerck, Bd. 3, **1888**.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, **1889**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, **1890**.
Pettersson, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, **1903**.
— Ebenda, Bd. 39, **1905**.
— Ebenda, Bd. 45, **1907**.
— Ebenda, Bd. 54, **1910**.
Peuch, Compt. rend. de l'acad., **1887**.
Pfeiler, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911** u. **1912** (Präzipitation).
Pfeiler & Neumann, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., Bd. 38, **1912** (Haut).
Pfersdorff, Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 8, **1904**.
Philipowicz, Wiener med. Blätter, **1885**.
Philipse, Ref. Baumgartens Jahresber., **1906**.
Phisalix, La semaine méd., **1892**.
— Arch. de physiol., **1893**.
— Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, **1893**.
— Compt. rend. de la soc. de Biol., **1897**.
— Ebenda, **1900** und Compt. rend. de l'acad., T. 131, **1900**.
Pianese, zit. nach Baumgartens Jahresber., Bd. 8, **1892**.
Pictet & Joung, Compt. rend. de l'acad., **1884**.
Pinna, Ref. Baumgartens Jahresber., **1893**.
Pirenne, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, **1904**.
Pizzini, zit. nach Sclavo (1901).
Platania, zit. nach Zagari & Innocente.
Podtiagin, Inaug.-Diss. Leipzig, **1908**.
Podwyssotzky & Taranuchin, Ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 14, **1898**.
Pollender, Vierteljahresschr.. f. gerichtl. u. öffentl. Med., v. Casper, **1855**.
Prazmowsky, Biol. Centralbl., Bd. 8, **1888**.
Preisz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1904**.
— Ebenda, Bd. 44, **1907**.
— Ebenda, Bd. 47, **1908**.
— Ebenda, Bd. 49, **1909**.

PREISZ, Ebenda, Bd. 55, 1910.
— Ebenda, Bd. 58, 1911.
— Ebenda, Bd. 61, 1912.
PRESSLER, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1912.
PREUSSE, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1905.
PROCHOWNIK & SPÄTH, Deutsche med. Wochenschr., 1890.
PROFÉ, Centralbl. f. Bakt., Bd. 64, 1912.
PROSKAUER & CONRADI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902.
PÜTZ, Die Seuchen und Herdekrankheiten unserer Haustiere. Stuttgart 1882.
RADZIEWSKY, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901.
RAEBIGER, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 1901.
— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1907.
RÄSANZEW, Petersb. Arch. f. Vet.-Med., 1889.
v. RÁTZ, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 1896, und Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 7, 1896.
RAVENEL, Reports of the Amer. publ. health. assoc., Vol. 24, 1898 und Veterin. journ., Bd. 49, 1899.
— New York med. news, Vol. 74, 1899.
RAYER & DAVAINE, Bull. de la soc. de biol., 1850.
RECLAM, Gesundheit, 1880, zit. nach R. KOCH, 1881.
REICHEL, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, Beiheft, 1911.
REICHEL & GEGENBAUER, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 55, 1912.
REINSHAGEN, Veröffentl. a. d. Veterinärber. d. beamt. Tierärzte Preußens, 1904.
REMBOLD, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 1888.
RIEDER, Münch. med. Wochenschr., 1898.
RIEGLER, Arch. vétérin., T. 2, Nr. 7, 1905.
v. RIGLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901.
RISSLING, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1897.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 1907.
RIVOLTA, zitiert nach W. KOCH.
ROBERTSON, ref. Baumgartens Jahresbericht, 1908.
RODET & PARIS, Compt. rend. soc. Biol., 1894.
RODEWALD, Jahres-Veterinärber. d. beamteten Tierärzte Preußens f. d. Jahr 1908, Berlin, 1910.
RÖMER, Münch. med. Wochenschr., 1898.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 1899.
ROGER, Sem. méd., 1893.
— Compt. rend. de l'acad., T. 117, 1893.
— Compt. rend. soc. Biol., 1895.
ROGER & JOSUÉ, Ebenda, 1897.
ROGER & GARNIER, Ebenda, T. 58, 1905.
ROHLFS, 1880; zit. nach R. KOCH (1881).
ROHRSCHNEIDER, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. usw., Bd. 9, 1891.
ROLOFF, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., 1883.
RONCAGLIO, La clin. vet., 1911.
— Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 9, 1911.
ROSATZIN, ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 15, 1899.
ROSENAU & ANDERSON, Treasury department. Hyg. laborat. bull., 1907, Nr. 36, Washington.
ROSENBLATH, Virch. Arch., Bd. 115, 1889.
ROSSI, Gazz. intern. di med., 1904.
ROSSIGNOL, Rev. vétér., 1888.
ROSTOWZEW, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 37, 1897 und Russ. Arch. f. Pathol., 1898.
ROTH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 63, 1912.
ROUX, Ann. Pasteur, 1887.
— Ebenda, 1890.
ROUX & CHAMBERLAND, Compt. rend. de l'acad., T. 96, 1883.
— — Ann. de l'inst. Pasteur, 1887.
— — Ebenda, 1888.
RUPPERT, Mitteil. d. Kaiser Wilhelm-Instit. Bromberg, Bd. 4, 1912.
RUSS, Wien. klin. Wochenschr., 1907.
RUZICKA, Arch. f. Hyg., Bd. 46, 1903 und Bd. 64, 1908.
— Arch. f. Protistenkunde, Bd. 10, 1908.

Sabrazès & Colombot, Ann. Pasteur, **1894**.
Sacchi, Gazz. degli osped., **1892**.
Sacharoff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, **1904**.
— Ebenda, Bd. 50, **1909**.
Salmon & Smith, Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, **1887**.
Salvioli & Spongaro, Virch. Arch., Bd. 155, **1899**.
Sanarelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, **1891**.
— Ann. de l'inst. Pasteur, **1893**.
Sanfelice, Ann. dell'istit. d'igiene di Roma, **1892**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, **1903**.
Sanna, Gazz. degli osped. etc., **1898**.
Sanquirico, ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 9, **1893**.
Santori, Ann. dell'istit. d'igiene di Roma, **1890**.
Sata, Centralbl. f. allgem. Pathol. etc., **1900**.
Sawtschenko, Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, **1891**.
— Ann. de l'inst. Pasteur und Arch. russ. de pathol., **1897**.
Scagliosi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, **1904**.
Scala & Alessi, Ann. dell'istit. d'igiene di Roma, **1889**.
Schaburow, ref. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912**.
Schäffer, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1904**.
Schattenfroh, Wien. klin. Wochenschr., **1911**.
Scheurlen, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 37, **1895**.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 33, **1900**.
Schimmelbusch, Deutsche med. Wochenschr., **1894**.
— Fortschr. der Medizin, **1895**.
Schimmelbusch & Ricker, Ebenda, **1895**.
Schipp, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1906**.
— Ebenda, **1909**.
Schlüter, Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, **1892**.
Schmidt, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1897**.
Schmidt-Mühlheim, Arch. f. anim. Nahrungsmittelk., Bd. 4, **1890**.
Schmitz, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 23, **1913**.
Schneider, Arch. f. Hyg., Bd. 70, **1909**.
Schnürer, Tierärztl. Centralbl., **1910** u. **1911**.
Schottelius, Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, **1888**.
Schottmüller, Mitteil. a. d. Hamburger Staatskrankenanstalten, Bd. 1, **1897**.
Schrakamp, Arch. f. Hyg., Bd. 2, **1884**.
Schreiber, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, **1896**.
Schröder, St. Petersburger Arch. f. Veterinärwissensch., **1897**.
Schuberg & Böing, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 57, **1913**.
Schubert, Versuche über Wertbemessung des Sobernheimschen Milzbrandserums. Inaug.-Diss. Gießen, **1903**.
Schüller, Zeitschr. f. Hyg. etc. der Haustiere, Bd. 5, **1908**.
Schuster, Münch. med. Wochenschr., **1912**.
Schütz & Pfeiler, Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., Bd. 38, **1912**.
Schütze, Berliner klin. Wochenschr., **1911**.
Sclavo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18 und Atti della direz. di sanità pubbl., Roma **1895**.
— Riv. d'igiene e sanità pubbl., **1896**.
— Ebenda, **1898**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, **1899**.
— Berl. klin. Wochenschr., **1901**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, **1902**.
— Atti della R. accad. dei fisiocritici, **1903**.
Seibold, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1913**.
Selter, Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, **1904**.
Senger, Deutsche med. Wochenschr., **1887**.
Serafini, zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 4, **1888**.
Serafini & Enriquez, Rif. med., **1891**.
Seymour-Jones, zit. nach Moegle.
Sieber, Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, **1909**.
Sigwart, Inaug.-Diss. Tübingen **1900**.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, **1896**.
Silberschmidt, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, **1896**.

SILVA, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. d. Haustiere, Bd. 12, 1912.
SIMMAT, Veröffentl. a. d. Veterinärberichten d. beamteten Tierärzte Preußens, 1906.
SIMON, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 17, 1889.
SIMONCINI, Ann. d'igiene sperim., Vol. 7, 1897.
SIRENA, Rif. med., 1892.
— ref. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., 1909.
SIRENA & ALESSI, Ebenda, 1891.
— — Atti della R. accad. di Palermo, 1891.
SIRENA & SCAGLIOSI, zit. nach Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, 1895.
SIROTININ, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 1888.
SKADOWSKI, ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 4, 1888.
SLUPSKI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901 und Inaug.-Diss. Königsberg 1902.
SMIRNOW, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 1888.
SNEL, Ebenda, Bd. 40, 1902.
SOBERNHEIM, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897.
— Berl. klin. Wochenschr., 1897.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899.
— Jahresbericht 1901/02 d. Landw.-Kammer f. d. Prov. Sachsen und Berl. klin. Wochenschr., 1902.
— Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 26, 27 und 41.
— Zeitschr. f. Infektionskrankh. usw. der Haustiere, Bd. 1, 1906.
— Berl. tierärztl. Wochenschr., 1906.
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 5, 1910.
v. SOMMARUGA, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892 und Bd. 15, 1893.
SONNENBRODT, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1906.
SOYKA, Fortschr. der Medizin, 1886.
SOYKA & BANDLER, Ebenda, 1888.
SPANGARO, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 1904.
SPISSU, Rif. med., 1902.
STAAL, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, 1909.
STADIE, Zeitschr. f. Hyg. etc. der Haustiere, Bd. 1, 1906.
STEIN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, 1909.
— Arch. f. wissenschaftl. Tierheilk., Bd. 36, 1910.
STEINSCHNEIDER, Hyg. Rundschau, 1913.
STEMMER, Inaug.-Diss. Stuttgart 1912.
STIENNON, Compt. rend. soc. Biol., Bd. 62, 1907.
STOCKMAN, Journ. of comp. pathol. etc., Vol. 24, 1911.
STRAUSS, Le charbon des animaux et de l'homme. Paris 1887.
— Bull. méd., 1892.
STRAUSS & CHAMBERLAND, zit. nach STRAUSS, Soc. de Biol., 1889.
STRAUSS & WURTZ, Arch. de méd. expér. etc., 1889.
STRAUSS, Deutsche Fleischbesch.-Zeitung, 1912.
STREPPEL, Inaug.-Diss. Bern. Erlangen, Junge & Sohn, 1910.
STRUEFF, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, und Virch. Arch., Bd. 198, 1909.
SURMONT & ARNOULD, Ann. Pasteur, 1894.
SUZUKI, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, 1911.
SZASZ, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 11, 1912.
SZATHMÁRY, Allatorvosi Lapok, 1909 (Büffel).
SZÉKELY, ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 12, 1896.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 1903.
SZÉKELY & SZANA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, 1892.
SZYMANOWSKI & ZAGAJA, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. d. Haustiere, Bd. 12, 1912.
TARANUSCHIN, ref. Baumgartens Jahresbericht, Bd. 14, 1898.
TATARSKI, Petersb. Arch. f. Vet.-Med., 1886.
TAVEL, Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte, Bd. 17, 1887.
TAVERNARI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
TERNI, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, 1894.
THILTGES, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, 1898.
THÖNNESSEN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
TIBERTI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, 1904 und Bd. 40, 1906.
TIEDE, Diskussionsbemerkung. 7. Tagung d. Freien Vereinig. f. Mikrobiol., Berlin, 1913.

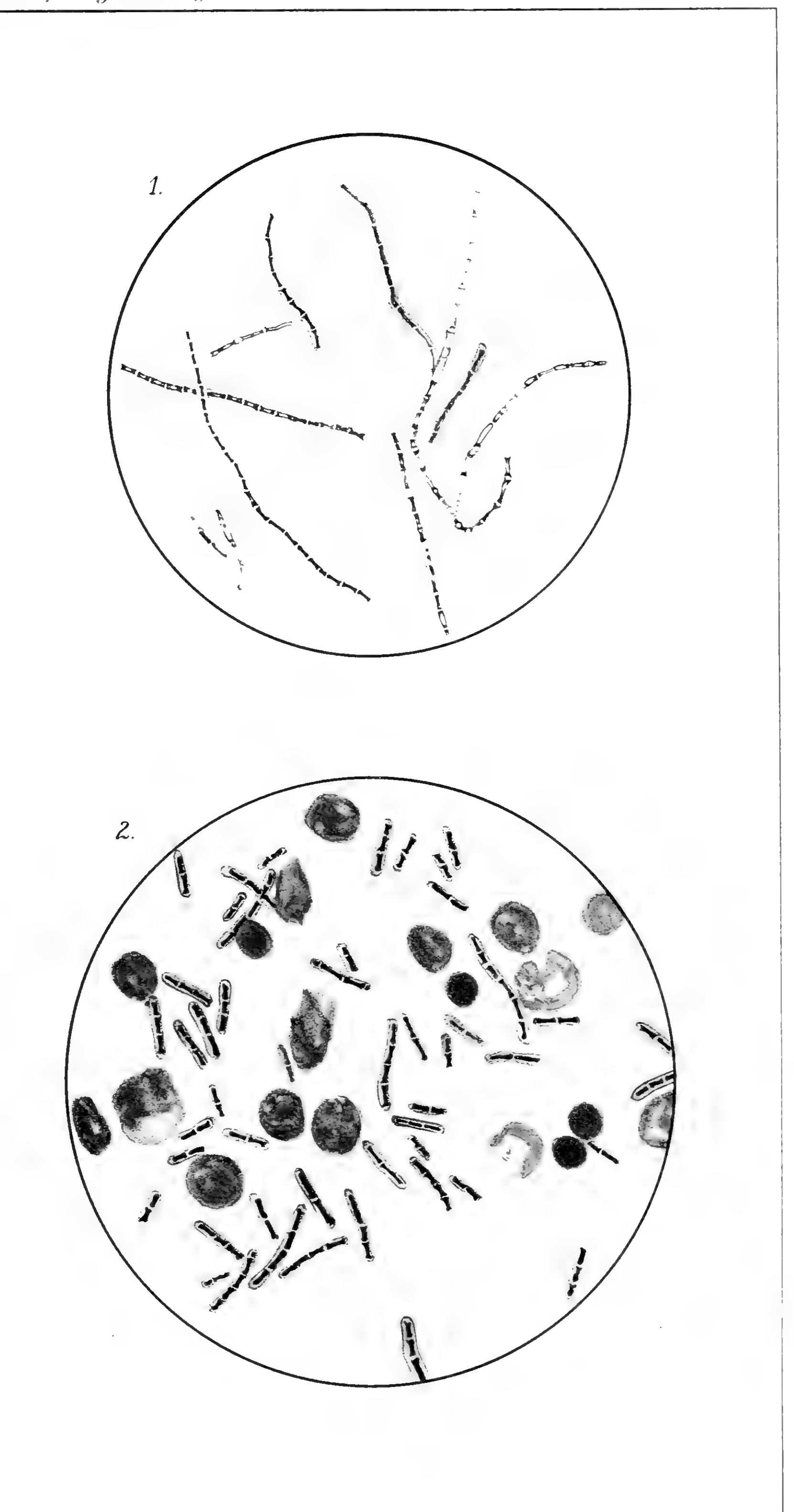
Tiegel & Klebs, Korrespondenzblatt f. Schweizer Aerzte, **1871**; Arb. a. d. Berner pathol. Inst., **1873**.
Tkatschenko, Inaug.-Diss. St. Petersburg **1899**.
Torraca, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., **1911**.
Toussaint, Compt. rend. de l'acad., T. 91, **1880**.
Toyosumi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51. **1909**.
Trambusti & Maffucci, Riv. internazion. di med. e chir., **1886**.
Trapeznikoff, Ann. de l'inst. Pasteur, **1891**.
Trasbot, Arch. vétér., **1883**.
Treutlein, Centralbl. f. pathol. Anat., Bd. 14, **1903**.
Trincas, zit. nach Weichardt, Jahresberichte, **1907** und **1908**.
Troitzky, zit. nach Lubarsch & Ostertag, Ergebn. der allgem. Pathol. usw., **1898**, Wiesbaden, Bergmann, **1900**.
Trombitas, Oesterr. Monatsschr., **1889**.
Tschernogóroff, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, **1895**.
Tschistovitsch, Ann. de l'inst. Pasteur, **1889** et **1890**.
Tsilinski, Ebenda, **1892**.
Tsuda, Arch. f. Hyg., Bd. 71, **1909**.
Turrò, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, **1891**.
— Ebenda, Bd. 28, **1900** und Bd. 32, **1902**.
Tusini, Rif. med., **1902**.
Uffenheimer, Arch. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
Uhland, Centralbl. f. Bakt., Bd. 57, **1911**.
Vaerst, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
Vaillard, Ann. Pasteur, **1896**.
Varga, Allat. Lapok, **1906**.
Vaughan & McClintock, Autoref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, **1894**.
Venza, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., **1911**.
Vigorita, zit. nach Tiberti, **1904**.
Voswinkel, Fortschr. der Medizin, **1890**.
Wagner, E., Arch. d. Heilk., Bd. 14, **1874**.
Wagner, K., Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, **1891**.
Waldmann, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911**.
Wancke, Kissuth, Müller, Sickert u. a., Berl. Arch. f. Tierheilk., Bd. 26, S. 337, **1900**.
Ward, Proc. of the R. soc., Vol. 53, London **1893**.
Watson-Cheyne, Brit. med. journ., **1886**.
Weil, Arch. f. Hyg., Bd. 35, **1899**.
— Ebenda, Bd. 39, **1901**.
— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901** (Sporen).
Weil & Nunokawa, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 54, **1910**.
Weleminski, Verh. d. Ges. deutsch. Naturforscher usw., (1897), **1898**.
Werbitzki, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 68, **1911**.
Werigo, Ann. de l'inst. Pasteur, **1894** und Arch. de méd. expér., **1898**.
Wernicke, zit. nach Behring, **1898** und Metschnikoff **1902**.
Weyl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 11, **1892**.
Wilde, Ebenda, Bd. 37, **1901** und Bd. 39, **1902**.
Will, Kurzer Unterricht über den jetzt herrschenden Lungenkrebs. München **1786**.
Wilms, Münch. med. Wochenschr., **1905**.
Wolff, Virch. Arch., Bd. 105, **1886**; Bd. 112, **1888** und Festschr. f. R. Virchow, Bd. 3, **1891**.
Wolffhügel & Riedel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1886**.
Woodhead & Wood, Compt. rend. de l'acad., Bd. 109, **1889**.
Wooldridge, Proc. of the roy. soc., Vol. 42, **1887**.
— Arch. f. Anat. u. Pysiol., Bd. 3, **1888**.
Wossnessensky, Compt. rend. de l'acad., T. 98, **1884**.
Wright, Brit. med. journ., **1891**.
Wright & Douglas, Proc. roy. soc., Vol. 73, **1904**.
Wulff, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912**.
— Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 12, **1912**.
Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, **1886**.
— ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 3, **1888**.

WYSSOKOWITSCH, Fortschr. der Medizin, **1889**.
— Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, **1889**.
— Ueber die Passierbarkeit der Lungen für die Bakterien. Wiesbaden, Bergmann, **1889**.
— zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 7, **1891**.
XYLANDER, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
YAMAMOTO, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1908**.
ZAGARI, zit. nach Baumgartens Jahresbericht, Bd. 3, **1887**.
ZAGARI & INNOCENTE, Giorn. internaz. delle scienze med., **1892**.
ZEH, Inaug.-Diss., Bonn **1909**.
ZETTNOW, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, **1899**.
ZIA NOURY & HAIDAR, Deutsche med. Wochenschr., **1908**.
ZIBORDI, Tierärztl. Centralbl., **1911**.
ZIEGER, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1909**.
ZINNER, Allatorvosi Lapok, **1909**.
ZIROLIA, Riv. d'igiene, **1902**.
ZSCHOKKE, Schweizer Archiv für Tierheilkunde, Bd. 29, **1887**.
ZWICK, Centralbl. f. Bakt., Ref., Beiheft, Bd. 57, **1913**.

Erklärung der Tafel.

Fig. 1. Milzbrandbacillen, Kultur in Pferdeserum. Kapselbildung und Plasmolyse. Färbung nach Raebiger. Vergr. ca. 800-fach.

" 2. Milzbrandbacillen. Meerschweinchen, Milz, Ausstrichpräparat. Kapselfärbung nach Raebiger. Vergr. ca. 1000-fach.



M. Landsberg.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.



XI.

Abdominaltyphus.

Von

Oberstabsarzt Dr. **K. H. Kutscher**
in Karlsruhe.

I. Einleitung. Geschichtliches.

Der Abdominaltyphus war den Beschreibungen des Hippokrates zufolge bereits im Altertum bekannt und weit verbreitet. Unter dem Begriff „Typhus“ wurde jedoch nicht die nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse scharf abgrenzbare und gut charakterisierte Infektionskrankheit verstanden. Es verbarg sich darunter vielmehr bis in die zweite Hälfte des vorigen Jahrhunderts hinein eine große Reihe meist mit auffallender und schwerer Bewußtseinsstörung verbundener Krankheitszustände — τῦφος, Nebel, Hauch. Erst verhältnismäßig spät wurde es, zunächst dank den Fortschritten der klinischen und pathologisch-anatomischen Wissenschaft, möglich, einzelne Krankheitsformen vom heutigen Abdominaltyphus zu trennen. Von ihnen bereiteten zuerst besonders der Typhus recurrens und der Flecktyphus, sowie gewisse septische Krankheitsformen erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten.

In ätiologischer Beziehung herrschen bezüglich des Typhus früher sehr verschiedene Auffassungen. In erster Linie spielte hier wie bei anderen Infektionskrankheiten die sogenannte miasmatische Entstehung eine große Rolle. Giftige Gase, die wiederum die Folge von Verunreinigung des Bodens durch Zersetzung organischen Materials, vornehmlich menschlicher Fäkalien, waren, galten als hauptsächliche Entstehungsursache. Dem Trinkwasser wurde nur eine untergeordnete Bedeutung zuerkannt.

Im Gegensatz zu diesen Zersetzungstheorien fand die Annahme, daß der Abdominaltyphus durch ein contagium vivum unmittelbar oder mittelbar von Kranken auf Gesunde übertragen würde, erst um die Mitte des vorigen Jahrhunderts einige Verbreitung. Der Engländer Budd (1856) war es, der als erster für die Entstehung und Verbreitung der Krankheit Grundsätze aufstellte, die den heute hierüber geltenden nahezu entsprechen. Indem er die auf Zersetzungsvorgängen fußende Entstehungstheorie entschieden zurückwies, stellte er als Hauptgrundsatz die Entstehung jeden neuen Krankheitsfalles aus einem bereits vorhandenen gleichartigen Fall auf. Nur die Entleerungen der Typhuskranken enthielten nach Budds An-

sichten das spezifische Krankheitsgift und wurden somit die Ursache neuer Erkrankungen. Durch Unschädlichmachung des Giftes in den Entleerungen müßten sich hiernach neue Krankheitsfälle unterdrücken lassen.

Diese Anschauungen fanden zuerst allerdings nur eine verhältnismäßig geringe Verbreitung. Unter dem Einflusse v. Pettenkofers und seiner weitverbreiteten Theorien spielten zunächst immer noch Boden und Luft bei der Entstehung und Verbreitung des Typhus eine ausschlaggebende Rolle. Auf Grund mit großem Fleiß und Geschick zusammengetragener umfangreicher Beobachtungen wurde angenommen, daß das Typhusgift im Boden eine Art Reifungsprozeß durchmachen müsse, ehe es für den Menschen infektiös werde. Die weitere Uebertragung auf den Menschen sollte dann gelegentlich der Umwühlung des Erdbodens bei größeren Erdarbeiten, wobei das Typhusgift an die Erdoberfläche gelangte, durch Erde oder Luft, in seltenen Fällen auch durch Wasser erfolgen. Umfangreiche statistische Erhebungen über den Einfluß des Grundwasserstandes auf die Verbreitung des Typhus schienen eine Zeit lang diese sogenannte lokalistische Theorie zu stützen.

Erst die bakteriologische Aera der neueren ätiologischen Forschung war dazu berufen, Klarheit in unsere Kenntnisse über die Entstehung und Verbreitung des Abdominaltyphus zu bringen. Die Reihe der exakten Untersuchungen auf diesem Gebiet begann mit der Entdeckung des Typhusbacillus im Jahre 1880. Eberth sah die Typhusbacillen zuerst im mikroskopischen Bilde in Milz und Mesenterialdrüsen von Typhusleichen. R. Koch fand sie etwa gleichzeitig, und zwar auch in Schnitten von Darmwand, Milz, Leber und Niere. Gaffky gewann im Jahre 1884 die ersten Reinkulturen des Typhusbacillus. Hierdurch wurde erst ein eingehenderes Studium des Erregers möglich. So bleibt es auch Gaffkys Verdienst, zuerst durch umfangreiche Untersuchungen die Verteilung der Eberth-Gaffkyschen Bacillen im kranken Körper, sowie sein ständiges Vorkommen bei allen Typhusfällen und Fehlen bei andersartigen Erkrankungen festgestellt zu haben. Hierdurch wurden den weiteren exakten Forschungen über das Wesen und die Verbreitung der Krankheit und ihre Bekämpfung erfolgreich die Wege gewiesen. Einen weiteren und den zeitlich letzten Schritt auf diesen Wegen bedeuteten dann schließlich die zahlreichen und erfolgreichen wissenschaftlichen Arbeiten, welche in den letzten Jahren von einer großen Anzahl von Forschern unter der Führung R. Kochs und Gaffkys gelegentlich der systematischen Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches vorgenommen wurden. Ihnen ist es in erster Linie zu verdanken, daß der Abdominaltyphus heute zu den bezüglich ihrer Entstehung sowie Verbreitung am besten gekannten Infektionskrankheiten gehört.

II. Die Eigenschaften des Typhusbacillus.

1. Morphologie und Färbbarkeit.

Der Typhusbacillus ist ein kurzes, ziemlich plumpes Stäbchen mit abgerundeten Ecken ohne charakteristische Form. Die Länge beträgt nach verschiedenen Angaben 1—3 μ, die Breite 0,5—0,8 μ. Besonders bei niederen Temperaturen auf Gelatine und Kartoffel werden

längere Fäden gebildet, desgleichen an der Oberfläche von Bouillonkulturen. Nach E. Müller[1] soll Fadenbildung besonders gern in den ersten Generationen aus Blut gezüchteter Typhusstämme auftreten. Nach Bail & Rubritius[2] nehmen Typhusbacillen bei Fortzüchtung im Tierkörper größere und plumpere Formen an als in künstlichen Kulturen. Jedoch soll dieser Wachstumsunterschied nicht immer sehr augenfällig sein. Seiner Gestalt nach ist der Typhusbacillus von den anderen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe nicht zu unterscheiden, obgleich er in der Regel etwas schlanker und zierlicher ist als die Mehrzahl von diesen.

Bezüglich der Färbbarkeit ist zu erwähnen, daß der Typhusbacillus leicht die gebräuchlichen Anilinfarben annimmt. Nach Gram wird er wie alle andern Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe entfärbt.

2. Beweglichkeit.

Der Typhusbacillus ist im allgemeinen gut beweglich. Die kurzen Bacillen zeigen eine pendelnde, rotierende, sich lebhaft überschlagende Bewegung. Bei den längeren Fäden ist diese mehr schlängelnd.

Differentialdiagnostisch ist die Prüfung auf Beweglichkeit den meisten anderen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe gegenüber nicht zu verwerten. Einerseits gibt es eine ganze Reihe sogenannter atypischer Colistämme, welche im Gegensatz zu der Unbeweglichkeit oder nur trägen Eigenbewegung des typischen Bacterium coli die gleiche lebhafte Beweglichkeit besitzen wie der Typhusbacillus. Die übrigen zum Teil pathogenen Bakterien der genannten Gruppe, wie z. B. der Paratyphusbacillus Typ A und B, der Bacillus enteritidis Gärtner, der Bacillus faecalis alcaligenes, sowie eine Anzahl typhusähnlicher Stäbchen sind mit Ausnahme der verschiedenen Ruhrbacillen gleichfalls lebhaft beweglich. Andererseits kommen, wenn auch anscheinend selten, ohne Zweifel frisch aus dem menschlichen Körper isolierte, vollkommen unbewegliche echte Typhusstämme vor, die selbst bei längerer Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden nur geringe Beweglichkeit gewinnen (Fischer[3]).

Zur Feststellung der Beweglichkeit ist die Benützung eines geeigneten Nährbodens für die zu prüfende Kultur unbedingtes Erfordernis. Nötigenfalls ist die Tauglichkeit des verwendeten Nährbodens an einer einwandfreien, gut beweglichen Typhuskultur zu prüfen. Bei Verwendung ungeeigneter Nährsubstrate, besonders zu stark alkalischer Nährböden, verlieren oft gut bewegliche Typhusstämme sehr schnell ihre Beweglichkeit.

Die Prüfung auf Beweglichkeit selbst geschieht am besten bei Zimmertemperatur im hängenden Tropfen schwach alkalischer Bouillon, in dem eine minimale Menge junger Agarkultur verrieben ist. Bei infolge Kältestarre zunächst unbeweglichen Stämmen empfiehlt es sich, die mit dem hängenden Tropfen beschickten Objektträger kurze Zeit im Brutschrank bei 37 ° C zu halten. In solchen Fällen pflegt dann später häufig gute Beweglichkeit einzutreten. Ein besonders günstiger Nährboden zur Erzielung beweglicher Kulturen ist nach Lösener[4] schräg erstarrtes Serum, nach Terni[5] peptonfreie 3-proz. Glyzerinbouillon mit einem Säuregrad etwa 0,1 Proz. HCl entsprechend. Germano & Maurea[6] empfehlen zur Erzielung gut beweglicher Kulturen 2-proz. Traubenzuckerbouillon.

3. Geißeln und Kapselbildung.

Die Beweglichkeit des Typhusbacillus wird vermittelt durch eine größere Anzahl, etwa 10—12 randständiger Geißeln.

Die Geißeln lassen sich sehr gut darstellen nach den verschiedenen Methoden der Geißelfärbung, von denen die von Zettnow[7] und Peppler[8] angegebenen für den vorliegenden Zweck am empfehlenswertesten erscheinen.

Im Gegensatz zum Typhusbacillus besitzt das typische Bacterium coli nur wenige, 2—4, vorzugsweise endständige Geißeln. Lebhaft bewegliche Colistämme können jedoch bezüglich Anzahl und Anordnung der Geißeln dem Typhusbacillus vollständig gleichen. Der Paratyphusbacillus Typ. B besitzt nach Kühnemann[9], der das Löfflersche Verfahren der Geißeldarstellung anwandte, im Gegensatz zum Typhusbacillus viel zahlreichere, längere, vielfach netzförmig verflochtene Geißeln.

Kapselbildung ist früher beim Eberth-Gaffkyschen Bacillus nicht beobachtet worden. Neuerdings gibt Kühnemann[10] an, bei Fortzüchtung des Typhusbacillus im Blutserum junger Tiere Kapselbildung festgestellt zu haben. Im Serum älterer Tiere werden nach demselben Autor Kapseln nicht gebildet. Kühnemann benützte zur Darstellung die Löfflersche Geißelfärbung. Die eigentliche Färbung mit Anilinfuchsin oder Karbolfuchsin wurde auf 10 Minuten ausgedehnt ohne Zusatz von Natronlauge. Eine Bestätigung der Kühnemannschen Beobachtung ist bisher, soweit bekannt, noch nicht erfolgt.

4. Sporenbildung. Polkörner. Konidienbildung.

Sporen, wie sie zuerst von Gaffky[11] und später von Birch-Hirschfeld[12], Chantemesse & Widal[13] u. a. beschrieben wurden, werden nicht gebildet (Buchner[14], Pfuhl[15], Ali-Cohen[16]). Unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei Wachstum auf Kartoffeln, kommt es dagegen zur Entstehung stark lichtbrechender Gebilde, der sogenannten „Polkörner". Diese fehlen beim Bacterium coli, ein Umstand, der nach L. Müller[17] eventuell differentialdiagnostisch zu verwerten wäre.

Nach Almquist[18] bildet der Typhusbacillus in kompostiertem, verrottetem, sterilisiertem Dünger oder in mit Wasser versetzter, sterilisierter, verunreinigter Erde bei Zimmertemperatur konidienähnliche Kugeln. Aus ihnen sollen wieder Stäbchen auswachsen.

5. Allgemeine Wachstumsbedingungen.

Die geeignetste Temperatur für das Wachstum des Typhusbacillus ist die Körperwärme (37°), bei 20° C erfolgt noch verlangsamtes, bei 9—15° nur noch sehr spärliches Wachstum.

Ebenso wie der Typhusbacillus fast gleich gut bei Anwesenheit oder Abwesenheit von Sauerstoff wächst (Liborius[19]), ist er verhältnismäßig wenig empfindlich gegen Schwankungen der Alkaleszenz des Nährbodens. Er gedeiht etwa gleich gut auf schwach alkalischen und schwach sauren Nährböden. Zur Erzielung gut beweglicher Kulturen empfiehlt sich die Benützung leicht alkalischer Nährböden. Die Eigenschaft des Typhusbacillus, im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien des Darmes, noch auf Nährböden mit ziemlich

erheblichem Säuregrad gut zu gedeihen, wird vielfach zu seiner Isolierung aus Bakteriengemischen auf Spezialnährböden benützt.

6. Wachstum auf Agar und Gelatine.

Wie im allgemeinen auf allen anderen Nährböden, so wächst der Typhusbacillus auch auf Agar und Gelatine in der Regel zarter und weniger üppig als das gewöhnliche Bacterium coli. Indes läßt sich diese Eigenschaft differentialdiagnostisch nur bedingt verwerten, da sowohl stark und üppig wachsende Typhusstämme, als zarter wachsende Colistämme gar nicht allzu selten vorkommen.

Auf Agar bildet der Typhusbacillus einen wenig charakteristischen grauweißen, feuchten, ziemlich durchsichtigen Rasen.

Gelatine wird vom Typhusbacillus nicht verflüssigt. Auf der Oberfläche der Gelatineplatte bemerkt man nach 24 Stunden mit schwacher Vergrößerung die einzelne Kolonie als zarten, irisierenden Belag. Dieser ist, einem Blatte ähnlich, nach außen zackig oder wellig begrenzt. Innen durchzieht ihn eine Anzahl zarter, feiner Adern, welche zum Teil nach einer meist exzentrisch gelegenen dunkleren Stelle hin, dem sogenannten „Nabel" der Kolonie verlaufen (Weinblattform). Wenn auch solche weinblattförmigen Kolonien stets als typhusverdächtig zu betrachten sind, so darf dabei doch nicht übersehen werden, daß auch andere typhusähnliche Bakterien, z. B. Paratyphusbacillen oder auch das Bacterium coli so gestaltete, wenn auch in der Regel kompaktere und weniger zarte Oberflächenkolonien bilden. Ferner nehmen nicht alle Oberflächenkolonien des Typhusbacillus auf Gelatine eine derartige Weinblattform an.

Die in der Tiefe der Gelatine- und Agarplatte liegenden Typhuskolonien stellen sich nach 24 Stunden bei schwacher Vergrößerung als kleine kreisrunde oder ovale, vielfach auch wetzsteinförmige, scharf begrenzte Gebilde dar, die keine charakteristischen Kennzeichen aufweisen.

Art und Intensität des Oberflächen- als auch Tiefenwachstums der Typhuskolonien hängen schließlich oft von der geeigneten Zusammensetzung und Reaktion des verwendeten Nährbodens ab.

7. Wachstum auf Kartoffeln.

Die Kartoffelkultur, der heute keine praktische Bedeutung mehr zukommt, wurde früher, ehe man sich zur Differentialdiagnose der spezifischen Immunitätsreaktionen bedienen konnte, fast ausschließlich zur Unterscheidung von Typhus- und typhusähnlichen Bakterien benützt.

Nach 2—3 Tagen bemerkt man mit bloßem Auge auf der beimpften Kartoffel noch kein deutliches Wachstum und als einzige Veränderung höchstens einen leichten, feuchten Glanz. Berührt man jedoch die beimpfte Kartoffel mit der Platinnadel, so findet man ein zartes, farbloses, über die ganze Fläche ausgebreitetes, zähes Häutchen. Dieses besteht bei mikroskopischer Untersuchung meist aus kurzen Bacillen, teilweise auch aus längeren Scheinfäden. Im Gegensatz hierzu wachsen die Bakterien der Coligruppe in Form eines makroskopisch sichtbaren, dickeren, grauen oder braunen schmierigen bzw. trockenen Belages.

Diese zuerst von Gaffky[11] beobachteten Wachstumsunterschiede, welche seinerzeit vielfach Gegenstand eingehender Untersuchungen waren (Buchner[14], Fränkel & Simmonds[20, 21] Ali-Cohen[22], Heim[23], Belfanti[24], Germano & Maurea[6], Kruse[25]), sind jedoch, wie sich später herausstellte, nicht immer gleichbleibend. Nicht alle Kartoffelsorten sind für die Kultur des Typhusbacillus gleich gut geeignet. Auf einigen Sorten, besonders bei alkalischer Reaktion der Kartoffeln,

wächst der Typhusbacillus von vornherein coliähnlich in Form eines dicken schmierigen Belages. Will man also das charakteristische „unsichtbare“ Wachstum erhalten, so ist es erforderlich, Kartoffeln mit leicht saurer Reaktion zu verwenden. Ferner empfiehlt es sich, auf einem Stück der gleichen Kartoffel eine Kontrollkultur mit einem sicheren Typhusstamm anzulegen (Germano & Maurea[6]). Das Wachstum ist 8—10 Tage lang zu beobachten. Manche Abweichungen vom typischen Wachstum werden erst verhältnismäßig spät deutlich. Nach Lösener[4] soll man die Kartoffeln am besten 2—3 Tage bei 37°, die übrige Zeit bei Zimmertemperatur halten. Auch bei Innehaltung aller Vorsichtsmaßregeln kann man indes aus der Kartoffelkultur nicht immer die zuverlässige Diagnose auf Typhusbacillen stellen (Pfuhl[26] u. a.).

8. Wachstum in Bouillon.

Bouillon wird vom Typhusbacillus gleichmäßig getrübt. Eine Oberflächenhaut wird in der Regel nicht gebildet.

In der Bouillon wächst der Typhusbacillus gewöhnlich als gut bewegliches Stäbchen, zuweilen kommt es zur Bildung von Scheinfäden.

III. Spezielle differentialdiagnostische Merkmale.

Der Typhusbacillus läßt sich von ihm nahestehenden Bakterien durch eine Anzahl chemischer Proben kulturell differenzieren. Infolge seiner geringeren Lebens- und Wachstumsenergie auf künstlichen Nährböden fehlen ihm gewisse den andern ihm verwandten Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe zukommende Eigenschaften, chemische Reaktionen auszulösen. Dieses Unvermögen läßt sich mit Erfolg differentialdiagnostisch verwerten.

1. Indolreaktion.

Nach den Angaben von Kitasato[28], welcher die Indolprobe zuerst für die Differentialdiagnose verwendete, bildet der Typhusbacillus in einigen Tagen in Bouillon oder Peptonkochsalzlösung niemals Indol. Dagegen wird dieses von den meisten, allerdings auch nicht allen Colistämmen unter den gleichen Wachstumsbedingungen gebildet (Kitasato). Die Angaben Kitasatos sind später von vielen Autoren, zuletzt von Telle & Huber[29], bestätigt worden. Bildet also ein fraglicher Stamm Indol, so ist die Diagnose „Typhusbacillus“ ausgeschlossen.

Bei der Anstellung der Indolprobe setzt man zu 10 ccm der 5-tägigen Peptonkultur 1 ccm 0,02-proz. Kaliumnitritlösung und einige Tropfen konzentrierter Schwefelsäure hinzu. Bei Anwesenheit von Indol entsteht Rotfärbung. Wird bei eingetretener Rotfärbung Amylalkohol hinzugefügt, so geht der rote Farbstoff in diesen über. Dieser Umstand ermöglicht die Sichtbarmachung einer undeutlichen oder durch Braunfärbung der Flüssigkeit verdeckten Reaktion. Andere nicht auf Indolbildung beruhende rote Farbstoffe gehen gewöhnlich nicht in den Alkohol über (Maassen[30]).

2. Weitere Stoffwechselproben.

Einige weitere chemische Proben, welche geringe oder nur inkonstante Differenzen zwischen dem Typhusbacillus und ihm ähnlichen Bakterien geben, sind die von Lewandowski[31], Chantemesse[32] und Lösener[4] beschriebene Phenolbildung, ferner der quantitative Grad der Kohlensäureentwickelung (Weyland[33]), die Schwefelwasserstoffbildung (Orlowski[34]), sowie die Nitritbildung in Fleischwasser-

bouillon (LUNKEWITZ[35], HUGOUNENQ & DOYON[36], GRIMBERT[37]). Die Angabe von ZINNO[38], daß in einer 2 Proz. Pankreaspepton und 1/2 Proz. Kochsalz enthaltenden Lösung von Bacterium coli Kreatinin gebildet werde, nicht dagegen vom Typhusbacillus, konnte LÖSENER[4] nicht bestätigen. Er fand Kreatininbildung auch schon bei alleinigem Vorhandensein von Indol. ERDMANN & WINTERNITZ[39] empfehlen schließlich zur Differentialdiagnose zwischen Typhus und Coli die „Proteinochromreaktion". Diese Farbreaktion beruht darauf, daß einige Bakterien, zu denen der Typhus- und Paratyphusbacillus gehören, im Gegensatz zum Bact. coli in eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Peptonbouillon) das Proteinochrom, einen beim tiefen Eiweißzerfall entstehenden Körper bilden, der mit Brom oder Chlor nach leichter Ansäuerung (Essigsäure) der Nährflüssigkeit einen rotvioletten Farbstoff liefert. Ueber den zur Differenzierung von Typhus- und Colibacillen von MARTINOTTI[254] angegebenen Alkalialbuminatsaccharosenährboden, den Typhusbacillen unverändert lassen, während er vom Bacterium coli getrübt wird, liegen, soweit bekannt, außer den Ergebnissen des Autors Urteile in der Literatur nicht vor.

3. Verhalten in Lackmusmolke.

Das verschiedene Vermögen der Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe, gewisse Zuckerarten unter Säurebildung zu zerlegen, bildet heute ein sehr wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal bei der kulturellen Identifizierung dieser Bakterien. Zuerst wurde auf diesem Gebiete 1889 von PETRUSCHKY[40, 41] die „Lackmusmolke" als ein einfaches und sicheres Differenzierungsmittel erkannt. Bei 37° C ist gewöhnlich nach 24, seltener erst nach 48 Stunden das mit Typhusbacillen beimpfte Röhrchen noch fast völlig klar und minimal kaum sichtbar gerötet, während Coli und die überwiegende Mehrzahl der coliähnlichen Bakterien die Molke unter deutlicher Trübung infolge intensiver Zerlegung des Milchzuckers durch Säurebildung ausgesprochen hellrot färben. Differentialdiagnostisch wichtig ist ferner das Verhalten des Paratyphusbacillus Typ. A und B, ferner der Enteritis- und Mäusetyphusbakterien sowie der Ruhrbacillen und des Bacillus faecalis alcaligenes. Der Paratyphusbacillus Typ. A trübt die Molke leicht unter deutlicher Rotfärbung, die dauernd bestehend bleibt (Bac. paratyph. acidum faciens SCHOTTMÜLLER). Der Paratyphusbacillus Typ. B (Bac. paratyph. alcali faciens SCHOTTMÜLLER), der Mäusetyphusbacillus und der Enteritisbacillus (GÄRTNER) färben ebenfalls die Molke unter leichter Trübung zunächst deutlich rot; diese Rotfärbung schlägt jedoch nach etwa 8—14 Tagen in ein deutliches tiefes Blau um, während die ursprüngliche Trübung vollständig verschwindet*). Die Ruhrbacillen röten die Molke intensiv ohne Trübung. Der Bac. faecalis alcaligenes trübt sie schließlich leicht unter sofortiger intensiver Blaufärbung (Alkalibildung). Die ausgesprochene starke Veränderung der Molke durch den Bac. alcaligenes ist, wie erwähnt sein mag, eines der wenigen sicheren kulturellen Differenzierungsmerkmale zwischen ihm und dem EBERTH-GAFFKYschen Typhusbacillus.

---

*) Ebenso verhalten sich der sog. Schweinepestbacillus, der Psittakosebacillus, der Ratinbacillus, der Bac. Issawtschenko sowie einige andere in die Paratyphus- bzw. Enteritis-Gruppe gehörige Bakterien.

Diese angeführten Veränderungen der Molke sind sehr konstant und gestatten daher mit großer Sicherheit die kulturelle Differentialdiagnose zwischen den genannten Bakterien. Typhusähnliche Bakterien, welche dieselbe Säuremenge entwickeln wie der Eberth-Gaffkysche Bacillus, kommen zwar vor, aber verhältnismäßig nur sehr selten. Sie wurden zuerst von Germano & Maurea [6] beschrieben. Die andererseits von Altschüler [42] gemachte Mitteilung, wonach von einer Anzahl von Typhusstämmen mehrere bereits vom dritten Tage an in Molke Alkali bildeten, konnte an einem sehr umfangreichen Untersuchungsmaterial weder von Boit [44] noch von Kutscher & Meinicke [43] bestätigt werden. Reine Typhuskulturen säuerten die Lackmusmolke stets dauernd.

Wie bei allen zuckerhaltigen Differentialnährböden, so empfiehlt sich auch bei der Lackmusmolke zur Sicherung der Kulturprobe das Anlegen mehrerer Kontrollröhrchen, und zwar eines unbeimpften und eines je mit einer sicheren Typhus- bzw. Colireinkultur beschickten. Diese Vorsicht ist ratsam, da besonders die Lackmusmolke infolge gewisser Schwierigkeiten der Herstellung nicht immer gleichmäßig ausfällt.

Schließlich kann in zweifelhaften Fällen die titermäßige Feststellung der gebildeten Säure die Diagnose entscheiden. Typhusbacillen bilden unter 3 Proz., Coli dagegen etwa 7 Proz. und darüber $^{1}/_{10}$ Normalsäure. Die Titration geschieht durch Zusatz von 1 Teil $^{1}/_{100}$ Normalnatronlauge zu 3 Teilen der 48-stündigen Lackmusmolkenkultur: Das mit Typhus beimpfte Röhrchen erhält hierdurch etwa den ursprünglichen violetten Farbenton wieder, während das mit Coli beschickte noch stark rot bleibt.

Die vom Typhusbacillus in der Molke gebildete Säure ist keine Milchsäure, da der Typhusbacillus Milchzucker nicht anzugreifen vermag. Die Säurebildung muß demnach auf der Zerlegung anderer im Nährboden noch in geringer Menge vorhandener Zuckerarten beruhen. Die Annahme von Lösener [4] u. a., der Typhusbacillus bilde in Molke — das gleiche gilt von der später zu besprechenden Milch — nur deshalb Säure, weil sich bei der Sterilisation bzw. bei der Molke durch den bei der Herstellung erfolgenden Säurezusatz der Milchzucker zersetzt habe, dürfte nicht richtig sein. Die Milch enthält vielmehr bereits ursprünglich eine geringe Menge, etwa 0,1 Proz. einer anderen sich wie Dextrose verhaltenden Zuckerart (Durham [50], Smith [51]). Infolge der Zersetzung dieses geringen Gehaltes an zerlegbarem Zucker findet offenbar die minimale Rötung der Molke durch den Typhusbacillus statt.

4. Gasbildung.

Das Verhalten des Typhusbacillus dem Traubenzucker gegenüber bildet ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal zwischen ihm und einigen andern ähnlichen Bakterien. Der Eberth-Gaffkysche Bacillus bildet in traubenzuckerhaltigen Nährböden im Gegensatz zum Bact. coli und den Bakterien der Paratyphus- bzw. Enteritisgruppe auch nach längerem Wachstum niemals Gas (Th. Smith [45], Chantemesse & Widal [27, 16], Dunbar [17], Germano & Maurea [6], Lösener [4], Kutscher & Meinicke [43], Boit [44] u. a.). Bildet also ein zweifelhaftes Bakterium auch nur geringe Mengen von Gas, so ist hierdurch die Diagnose auf Typhusbacillen ausgeschlossen. Aber umgekehrt sind

nicht etwa alle Bakterien, welche Traubenzucker nicht unter Gasbildung zerlegen, typhusverdächtig, denn ebenso wie der Typhusbacillus verhalten sich andererseits dem Traubenzucker gegenüber die verschiedenen Ruhrbacillen, der Bac. faecalis alcaligenes und eine Anzahl typhusähnlicher Bakterien.

Die ursprünglich von SMITH angegebene Prüfungsmethode auf Traubenzuckervergärung bestand darin, daß 2 Proz. Traubenzucker enthaltende Fleischwasserpeptonbouillon im Gärungskölbchen mit Typhus- bzw. Colireinkulturen beimpft wurde. Bereits nach 24 Stunden ist in dem Coliröhrchen im geschlossenen Schenkel reichliche Gasbildung bemerkbar.

Eine andere Methode der Prüfung auf Gasbildung ist von GERMANO & MAUREA[6] angegeben und besonders von KRUSE empfohlen. Sie besteht in einer Stichkultur in 2-proz. Traubenzuckeragar. Der Agar ist bei reichlicher Gasbildung nach 24 Stunden durch die sich entwickelnden Glasblasen zerrissen und zerklüftet. Von verschiedenen Untersuchern wird der Gärungsprobe im Kölbchen der Vorzug gegeben, da in der Agarstichkultur zuweilen die Bildung geringer Gasmengen der Beobachtung entgehen soll. Sehr empfehlenswert ist jedenfalls nach den Erfahrungen des Verf. das Anlegen einer sogenannten Schüttelkultur in Traubenzuckeragar oder noch besser ROTHBERGER-SCHEFFLERschem Neutralrotagar mit Traubenzuckerzusatz, welche auch die kleinsten Mengen von Gas deutlich sichtbar macht. Der verflüssigte Traubenzucker wird im Wasserbade auf etwa 43 bis 45° C abgekühlt, worauf eine Oese Typhusagarkultur unter gründlicher Verteilung in den noch flüssigen Agar (10-ccm-Röhrchen) eingesät wird.

5. Verhalten in Milch.

Die von den Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe in der Milch hervorgerufenen Veränderungen beruhen wie bei der Lackmusmolke auf der durch Zersetzung des Milchzuckers beruhenden Milchsäurebildung. Die Kultur in sterilisierter Milch wurde zuerst von CHANTEMESSE & WIDAL[46], sowie von MALVOZ[48] für die Differentialdiagnose zwischen Typhus- und Colibacillen angegeben. Während der Typhusbacillus die Milch niemals zur Gerinnung bringt, ruft das Bact. coli letztere in der Regel schon nach 24—48 Stunden, zuweilen allerdings erst in 3—5 Tagen hervor. Bei langsam koagulierenden Colistämmen bleibt die Gerinnung der Milch oft unvollständig. Andererseits kommen atypische Coliarten vor, welche die Milch gar nicht zur Gerinnung bringen. Ebenso wie der Typhusbacillus verhalten sich ferner in der sterilisierten Milch die verschiedenen Ruhrbacillen, der Bac. paratyphi A, der Bac. faecal. alcaligen. und eine Anzahl sogenannter typhusähnlicher Bacillen. Der Bac. paratyphi B verändert die Milch zunächst ebenfalls nicht, ruft dagegen nach etwa 14 Tagen durch Peptonisierung des Milcheiweißes eine deutliche Braunfärbung der Milch hervor, wobei letztere ausgesprochen durchscheinend wird. Wenn demnach ein Bakterium Milchgerinnung hervorruft, so handelt es sich sicher nicht um den Typhusbacillus. Aus dem Ausbleiben der Gerinnung allein darf man dagegen, ebenso wie bei dem negativen Ausfall der Gärungsprobe, niemals einen Rückschluß auf den Typhuscharakter des zweifelhaften Bakteriums ziehen. Die vielfach gegebene Erklärung, der Typhusbacillus bilde nur zu wenig Milchsäure

zur Gerinnung der Milch, kann nicht richtig sein. Wenn man nämlich der Milch 1—2 Proz. Dextrose zusetzt, so bildet der Typhusbacillus reichlich Säure, jedoch ebenfalls ohne daß es zur Gerinnung kommt. Nach Blachstein[56] und Peré[57] sind jedoch die von Coli und Typhus gebildeten Säuren verschieden. Coli bildet rechtsdrehende, Typhus linksdrehende Milchsäure.

6. Weitere differentialdiagnostisch verwendbare Zuckernährböden.

Nach dem oben Gesagten wird Milchzucker vom Typhusbacillus nicht angegriffen. Dagegen ist letzterer imstande, allerdings ohne Gasbildung, andere Kohlehydrate, wie Traubenzucker, Lävulose, Galaktose sowie Mannit unter Säurebildung zu zersetzen.

Sehr beachtenswert bei der differentialdiagnostischen Verwertung der zuckerhaltigen Nährböden für die Typhus-Coli-Gruppe ist die Zersetzung der Disaccharide bei höheren Temperaturen und Einwirkung verdünnter Mineralsäuren. So werden z. B. aus dem Milchzucker durch längeres Kochen Galaktose und Traubenzucker abgespalten, welche vom Typhusbacillus zersetzt werden. Beim Milchzucker allein geschieht letzteres bekanntlich nicht. Hieraus können sich für die Beurteilung von fraglichen Kulturen bei nicht ganz gleichmäßiger Herstellungsweise der Nährböden Fehlerquellen ergeben. Es empfiehlt sich aus diesem Grunde, zuckerhaltige Nährböden niemals unnötig über 100° C zu erhitzen und länger als notwendig zu kochen. Das letztere geschieht am besten nach vollständiger Neutralisierung des Nährbodens. Durham[50] empfiehlt zur Vermeidung der Spaltung des Milchzuckers in der Lackmusmolke die Milch bei der Herstellung der Molke nicht durch Ansäuren mit Salzsäure, sondern durch Lab zur Gerinnung zu bringen.

Erwähnt zu werden verdient ferner bei der Beurteilung etwaiger Zerlegung zuckerhaltiger Nährböden die Tatsache, daß die gewöhnlichen Fleischwassernährböden, namentlich bei der Verwendung von Pferdefleisch, fast stets einen größeren unberechenbaren Zuckergehalt aus dem Glykogen des Fleisches enthalten. So fand Smith[52] etwa 75 Proz. der untersuchten Proben von Fleischbrühe zuckerhaltig. Infolgedessen kann Bact. coli auch in reiner Bouillon Gas bilden (Dunbar[47]).

Das Verhalten des Typhusbacillus in mannithaltigen Nährböden benutzten zur Differentialdiagnose Capaldi & Proskauer[49]. Sie empfahlen folgende zwei Nährlösungen:

I.		II.	
Mannit	0,2	Wittesches Pepton	2,0
Asparagin	0,2	Mannit	0,1
Natriumchlorid	0,02	Aq. dest. ad	100,0
Magnesiumsulfat	0,01	Neutralisiert mit Zitronensäure.	
Calciumchlorid	0,02		
Monokaliumphosphat	0,2		
Aq. dest. ad	100,0		
Neutralisiert mit NaOH.			

Nach genauer Neutralisation werden beide Lösungen mit Lackmus versetzt. In Lösung I wächst der Typhusbacillus überhaupt nicht sichtbar, ruft dagegen in Lösung II nach etwa 20 Stunden starke

Säurebildung hervor. Bact. coli wächst zwar in beiden Lösungen, Säurebildung findet dagegen nur in I statt. Die Beeinflussung der Lösung I durch atypische Coli war verschieden. Alcaligenes läßt Lösung II unverändert. Die Veränderungen sind nach 20-stündigem Wachstum bei 37° zu beobachten, anfangs wird von Coli in Lösung II ebenfalls Säure gebildet. Die peptonhaltige Lösung II ist nicht haltbar.

Für die praktische Typhusdiagnose haben diese Nährböden keine weitere Bedeutung gewonnen. Nach DURHAM[50] sind sie auch zur Differenzierung „typhusähnlicher" Bakterien untereinander weniger geeignet als die Lackmusmolke.

Als weiterer Ersatz für Lackmusmolke sind ferner von BARSIEKOW[53] zwei zuckerhaltige Nutroselösungen angegeben worden. Die Lösungen enthalten je 1 Proz. Nutrose und 0,5 Proz. NaCl und außerdem 1 Proz. Traubenzucker bzw. Milchzucker. Sie sind mit Lackmus versetzt. Bact. coli bringt beide Lösungen unter starker Säurebildung (Rotfärbung) zur Gerinnung. Der Typhusbacillus rötet und koaguliert nur die Traubenzuckerlösung, läßt dagegen die Milchzuckerlösung unverändert. Der Bac. faecal. alcaligenes ruft in beiden Lösungen durch Alkalibildung schwache Blaufärbung hervor. Der Ruhrbacillus säuert im Gegensatz zum Typhusbacillus die Traubenzuckerlösung nur schwach ohne Gerinnung (KLOPSTOCK[54]). Die BARSIEKOWschen Lösungen haben zwar den Vorzug einer leichten und bequemen Herstellungsweise und langer Haltbarkeit, können aber einen vollwertigen Ersatz für die Lackmusmolke nicht bieten. Wie NEUFELD[55] nämlich berichtet, fand er typhusähnliche Bakterien, die sich zwar in Lackmusmolke, nicht aber in den BARSIEKOW-Nährböden vom echten Typhusbacillus kulturell unterscheiden ließen.

Von weiteren zuckerhaltigen für die Differentialdiagnose empfohlenen Nährböden seien der Vollständigkeit halber noch kurz folgende erwähnt.

GRAZIANI[58] gab eine mit 1 Proz. Milchzucker versetzte und mit Phenolphthalein gefärbte Bouillon an. Bact. coli entfärbt diesen Nährboden, der Typhusbacillus läßt ihn unverändert.

Nach CESARIS-DEMEL[59] wächst in einer aus Leber hergestellten Bouillon das Bact. coli unter Trübung und Gasbildung, der Typhusbacillus läßt den Nährboden klar ohne Gasbildung. Die Leberbouillon ist durch GORBOUNOFF[60] und CESARIS-DEMEL[61] später noch durch Zusatz von Lackmus weiter zu verbessern gesucht worden. Hierbei trat bei Typhuswachstum Entfärbung, bei Bact. coli Rotfärbung und Gasbildung ein.

ROMOND[62] empfahl Agar und Gelatine mit Milchzucker (4 Proz.) und Säurefuchsinzusatz. Die rot gefärbten Nährböden wurden nach dem Erhitzen mit etwas Sodalösung entfärbt, der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert. Auf dem Oberflächenausstrich wächst Coli in roten, Typhus in farblosen Kolonien. In der Stichkultur bildet Coli einen roten, mit Gasblasen besetzten, Typhus dagegen einen nur in den unteren Teilen des Stichkanals leicht rosa gefärbten Impfstich.

Ein von MACCONCEY[63] angegebener Differenzierungsnährboden für Typhus und Coli beruht auf dem Prinzip der Ausfällung der gallensauren Salze durch Säuren. Er empfahl einen Milchzuckeragar, dem 1 Proz. glykocholsaures Natron zugesetzt wurde. In der Stichkultur wurde der Nährboden durch Bact. coli getrübt, während der Typhusbacillus ihn unverändert läßt. Bei der Untersuchung von Plattenausstrichen von Faeces und Wasser auf diesem Agar erwies sich der Zusatz des gallensauren Salzes als vorteilhaft, da hierdurch außer Typhus und Coli viele andere Bakterien in der Entwickelung gehemmt wurden. Mit Lackmus und $^1/_2$ Proz. taurocholsaurem Natron versetzte Traubenzuckerbouillon wurde von MACCONCEY zur Anstellung der Gärungsprobe empfohlen.

Nach BERNSTEIN[67] lassen Typhus- und Colibakterien bei Wachstum auf Laktose-, Raffinose-, Maltose-, 5-proz. Glyzerin- und Dextrinblutagar deutliche Unterschiede erkennen.

Nach den Untersuchungen von Segin[255] konnten Typhus- und Paratyphusbacillen in Traubenzucker-, Mannit-, Galaktose- und Fruktosenährböden Säure bilden, dagegen blieb in Milchzucker-, Dulcit- und Raffinosenährböden eine Eiweißkoagulation aus; Säure wurde auch in letzterem zuweilen reichlich gebildet.

Außer dem hauptsächlich angewandten Milchzucker wurde auch versucht, verschiedene Fruchtzuckerarten differentialdiagnostisch zu verwerten. Kaufmann[64] gibt an, daß in einer Abkochung von Jequiritysamen der Typhusbacillus und das Bact. coli unter verschiedener Färbung wachsen. Germano & Maurea[6] konnten diese Unterschiede zwar bestätigen, fanden sie indes inkonstant und sich mit der Einwirkung der untersuchten Bakterien auf Rohrzucker deckend. Der Zucker der zur Differentialdiagnose von Davalos[65] empfohlenen Kokosmilch verhält sich den in Frage kommenden Bakterien gegenüber wie Maltose (Durham[50]). Hierher gehört auch der von Harrison & Vanderleck[66] Aesculin-Eisencitrat-Agar (Aesculin-Extrakt aus der Rinde der Roßkastanie). Bact. coli spaltet aus dem Aesculin Glukose und Aesculatin ab. Letzteres gibt mit Eisensalzen eine schwarze Verfärbung. Typhusbacillen lassen den Nährboden unverändert.

Eine praktische Bedeutung dürfte allen diesen für die Differentialdiagnose der Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe empfohlenen Spezialnährböden nicht zukommen, mit Ausnahme der Barsiekowschen Lösungen, welche sich vielfach in der Praxis gut bewährt haben.

Eine Anzahl weiterer fester Zuckernährböden, die bei der bakteriologischen Typhusdiagnose vielfach praktische Anwendung gefunden haben, wird später bei der Erörterung der Züchtung des Typhusbacillus aus Faeces, Harn usw. näher besprochen werden.

7. Reduktionswirkung auf mit Farbstoffen hergestellte Nährböden.

Die Bakterien besitzen zum Teil das Vermögen, Farbstoffe in charakteristischer Weise zu verändern. In der Regel handelt es sich um Reduktionswirkungen. Da den Mikroorganismen bestimmten Farbstoffen gegenüber diese Eigenschaft in verschiedenem Grade zukommt, so lassen sich die sichtbar werdenden Farbenveränderungen differentialdiagnostisch verwenden.

Die weiteste Verbreitung hat in dieser Beziehung für die Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe praktisch das Neutralrot gefunden in der Form des von Rothberger[68] angegebenen, später von Scheffler[69] modifizierten Neutralrotagars. Nach der Vorschrift von Rothbecher wurden ursprünglich in dem flüssigen mit Neutralrot versetzten Agar Schüttelkulturen angelegt. Scheffler fügte diesem Agar, dem auf 100 ccm 1 Proz. einer gesättigten wäßrigen Neutralrotlösung zugesetzt werden, außerdem noch 0,3 Proz. Traubenzucker zu und empfahl Stichkulturen in hochgefüllten Röhrchen. Auch in der Schefflerschen Modifikation des Neutralrotagars ist indessen wohl das Anlegen der Schüttelkultur empfehlenswerter und heute wohl fast allgemein angenommen. Vom Typhusbacillus wird dieser Nährboden nicht verändert. Das Bact. coli entfärbt ihn innerhalb 24—48 Stunden und bewirkt grünliche Fluoreszenz und wegen des Traubenzuckergehaltes Gasbildung. Wie der Typhusbacillus verhalten sich die verschiedenen Ruhrbacillen und der Bac. faecalis alcaligenes sowie verschiedene typhusähnliche Stäbchen. Dieselben Veränderungen wie das Bacterium coli rufen die verschiedenen Bakterien der Paratyphus- und Enteritisgruppe und coliähnliche Bakterien hervor. Der Neutralrotagar ist also ebenso wie alle anderen zucker- bzw. farbstoffhaltigen Nährböden für die Differentialdiagnose der einzelnen uns hier besonders interessierenden Bakterien nur bedingt

und im Verein mit anderen Proben zu verwerten. Auf jeden Fall schließt indes Entfärbung und Gasbildung die Diagnose „Typhusbacillus" sicher aus. Auch hier empfiehlt sich zur Sicherheit das Anlegen je einer Kontrolle mit einer sicheren Reinkultur der zu untersuchenden Bakterien sowie die Bebrütung eines unbeimpften Röhrchens, da das Eintreten oder Ausbleiben der Reduktion des Neutralrotes wie der übrigen Farbstoffe auch gelegentlich ohne Bakterienwirkung aus in dem Nährboden selbst liegenden Gründen zustande kommen kann.

Oldekop[204] empfiehlt zur Differenzierung Stichkulturen von sehr wenig konzentriertem (0,3-proz.) Neutralrotagar). Die Unterscheidung von Typhus-, Paratyphus- und Colibacillen ist hierin schon nach 14—16 Stunden möglich. Diese Angaben werden von Buchholz[78] und Marmann[173] bestätigt.

Statt des Neutralrotagars wird auch zuweilen eine Neutralrottraubenzuckerbouillon angewandt (Küster[158]). Typhus- und Ruhrbacillen färben diesen Nährboden karmoisinrot, Coli und die Paratyphusgruppe rufen hier ebenfalls Reduktion und Fluoreszenz hervor.

Außer dem Neutralrot fand Rothberger[68] noch in dem Safranin einen zur Darstellung der Reduktionswirkung geeigneten Farbstoff. Es wird ebenfalls von Bact. coli entfärbt, nicht dagegen vom Typhusbacillus.

Neben dem Neutralrot wird neuerdings von Löffler[105, 106, 107] zur Differenzierung des Typhusbacillus und der übrigen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe das Malachitgrün in Kombination mit Safranin-Reinblau sowie Milch- und Traubenzucker empfohlen. Die durch das Bakterienwachstum entstehenden Veränderungen der farbstoffhaltigen Nährlösungen beruhen teils auf Reduktionswirkung, teils auf Vergärung des Zuckers.

Löffler unterscheidet verschiedene Grünlösungen. Die Typhuslösung enthält 2 Proz. Pepton, 1 Proz. Nutrose, 5 Proz. Milchzucker, 1 Proz. Traubenzucker, 1 Proz. einer 0,2-proz. Lösung von Malachitgrün krist. chem. rein und einem Gehalt von 1,5 Proz. Normalkalilauge. In 24 Stunden wird bei 37° die Lösung I vom Typhusbacillus im ganzen ohne darüber stehende klare Flüssigkeit zur Gerinnung gebracht, das Bact. coli sowie die Bakterien der Paratyphus- und Enteritis-Gärtner-Gruppe erzeugen lebhafte Gärung unter Gasbildung. Die ausgefällte Nutrose klebt hierbei als schmutzig-grüne Masse an der Wand des Glases. Die Typhuslösung II enthält dieselben Bestandteile wie I jedoch ohne Milchzucker- und Alkalizusatz. Sie ist ursprünglich trübe und grün und wird durch das Wachstum des Typhusbacillus klar und blau, während sich ein körniger blauer Bodensatz bildet. Bact. coli, Paratyphus B und die Fleischvergifter erzeugen darin einen grünen Schlamm. Die von Löffler als Paratyphuslösung bezeichnete Lösung besteht aus den gleichen Bestandteilen wie die Typhuslösung I, jedoch ohne Traubenzucker. Durch Coli und verwandte Bakterien wird die Paratyphuslösung vergoren, nicht jedoch durch Paratyphus B und die Fleischvergiftungsbakterien. Letztere entfärben sie bis zu blaß-gelblicher Farbe. Typhusbacillen verändern sie fast gar nicht. Die Löfflersche Grünlösung III besteht aus 1 Proz. Nutrose, 2 Proz. Milchzucker und 5 Proz. einer 2-proz. Malachitgrünlösung in destilliertem Wasser. Während sie durch Typhus- und typhusähnliche Bakterien nicht verändert wird, bildet der Bac. faecal. alcaligenes in ihr eine prächtig blaue Farbe. Als 4. Lösung hat Löffler schließlich ursprünglich noch eine Fleischbrühe angegeben, der Pepton, Milchzucker, Natriumsulfat, Kaliumnitrat und Kaliumnitrit zugesetzt werden. Alle die genannten Bakterien trüben diese Lösung ohne Gärung bis auf den Bac. paratyph. B und den Bac. enteritid. Gärtner, welche sie klar lassen und nur einen deutlichen Bodensatz bilden. Neuerdings hat Löffler[107] seinen Grünlösungen noch Safranin-Reinblau zugesetzt, wodurch die Farbenunterschiede noch auffälliger sein sollen als bei den ursprünglichen Lösungen.

Von anderen auf Reduktionswirkung beruhenden Differenzierungsverfahren zwischen Typhus- und Colibakterien seien noch kurz folgende erwähnt.

Germano & Maurea[6] fanden, daß auf einem Agar mit Zusatz von ½ Proz. indigschwefelsaurem Natron die Colibakterien in der Regel eine stärkere Reduktionswirkung ausübten als der Typhusbacillus. Nach Lösener[4] ist diese Wirkung bei länger fortgezüchteten Colikulturen inkonstant.

v. Sommaruga[70] empfahl zur Differenzierung von Typhus und Coli die verschieden schnelle Entfärbung der Rosolsäurebouillon. Auch diese Angabe konnte von Lösener[4] nicht bestätigt werden.

Nach Granchez & Deschamps[71] ruft in dem von Nöggerath[72] angegebenen Farbengemisch das Wachstum des Typhusbacillus eine violette, des Bact. coli eine rote Färbung hervor. Bei der verschiedentlichen Nachprüfung dieser Anzahl wurden diese Farbveränderungen nicht konstant beobachtet, so daß ihnen eine nennenswerte Bedeutung nicht zukommt.

Auch ein von Gasser[73] angegebener Fuchsinagar bewährte sich späteren Nachuntersuchern nicht.

Auf einem von Marpmann[74] angegebenen Agar, der 2 Proz. Malachitgrün enthält und mit Natriumbisulfit entfärbt ist, wachsen auf der Oberfläche Typhusbacillen in dunkelgrünen, Bact. coli in dickeren weißlich-grauen Kolonien. Der ebenfalls von Marpmann angegebene Nigrosinagar ließ Typhusbacillen als zarten farblosen Belag wachsen, während Bact. coli dicke weiße Beläge bildete.

Ein von Robin[75] vorgeschlagener Differenzierungsnährboden bestand aus einem Agar, dem 1-proz. Lösung von Bleu soluble und Milchzucker zugesetzt ist. Typhusbacillen wachsen hierauf farblos, Bact. coli bildet blaue Kolonien, in deren Umgebung der Nährboden ebenfalls blau gefärbt ist.

Von Mankowski[76] ist zur Differenzierung von Typhus und Coli eine Mischung zweier Farblösungen: Säurefuchsin- und Indigokarminlösung, vorgeschlagen worden. Wenn diese Mischung auf Oberflächenkulturen von Typhus- bzw. Colibakterien geträufelt wird, so wird erstere schnell karmoisinrot, letztere blaugrün gefärbt. Dieselbe Farbmischung läßt sich zu Traubenzuckeragar hinzugesetzt auch für den Plattenausstrich der genannten Bakterien differentialdiagnostisch verwerten.

Capaldi & Proskauer[49] fanden, daß mit Fluorescein versetzte Molke durch Typhusbacillen nicht verändert, während durch B. coli die Fluoreszenz zum Verschwinden gebracht wird. Auch molybdänsaures Ammonium wird nach denselben Autoren durch B. coli reduziert, vom Typhusbacillus dagegen nicht verändert.

Nach Wolff[77] wird Orcein durch B. coli schneller reduziert als durch Typhusbacillen. Später empfahl Buchholz[78] Orceinlösung zur Differenzierung von Typhus-, Coli- und Paratyphusbacillen. Neben Malachitgrün und Lackmus wurde dann ebenfalls von Buchholz Orseillelösung empfohlen. Calandra[79] untersuchte die reduzierende Wirkung von Typhus- und Colibakterien gegenüber Lackmus, Pikrinsäure + Lackmus, Brillantkresylblau, Kongorot, Neutralrot und Kühneschem Alkaliblau und sah überall augenscheinliche Farbunterschiede auftreten.

Nach Dieudonné[80] werden durch B. coli Nitrate bereits nach 17 Stunden zu Ammoniak reduziert. Bei dem Typhusbacillen tritt diese Wirkung sehr viel langsamer ein.

Inghilleri[81] gibt an, daß nur das B. coli, nicht dagegen der Typhusbacillus das Vermögen besitze, aus amygdalinhaltiger Bouillon Blausäure abzuspalten.

Lippers[82] benutzt zur Differentialdiagnose die reduzierende Eigenschaft des Bact. coli dem Blutfarbstoff (Blutkörperchenaufschwemmung) gegenüber. Nach 5—10 Minuten soll der Unterschied Typhusbacillen gegenüber sehr deutlich hervortreten.

Das verschiedene Vermögen der Bakterien, Ameisensäure zu zerlegen, und daraus Karbonate (Alkali) zu bilden, benützte Omelianski[202] zur Differenzierung, indem er zu ameisensäurehaltigen Nährböden Phenolphthalein als Indikator setzte. Typhusbacillen verhalten sich indifferent, Bact. coli zersetzt die Ameisensäure (Rotfärbung).

Mit Ausnahme des Neutralrotagars sowie des später modifizierten Romondschen (Endo) und Marpmannschen (Padlewsky) Nährbodens haben alle die erwähnten auf Farbenreduktion beruhenden Differentialnährböden keine besondere Bedeutung erlangt. In die praktische bakteriologische Typhusdiagnose haben sie keinen Eingang gefunden, da wir genügend andere kulturelle Proben besitzen, die weniger kompliziert und zuverlässiger sind. Außerdem darf nicht übersehen werden, daß heute ein so ausgesprochener Bedarf an immer neuen kulturellen Unterscheidungsmerkmalen zwischen den einzelnen Bak-

terien der Typhus-Coli-Gruppe, insbesondere Typhus und Coli selbst, nicht mehr vorhanden ist, da die Differenzierungsmethoden jetzt in der Immunitätsreaktion eine außerordentlich wichtige, leistungsfähige Bereicherung erfahren haben.

8. Wachstum in Nährböden mit hemmenden Zusätzen und in eiweißfreien Nährlösungen.

Die Beobachtung, daß Zusätze von chemischen Mitteln zum Nährboden in bestimmter Konzentration das Wachstum des weniger empfindlichen Bacterium coli noch zuließen, die Entwickelung des empfindlicheren Typhusbacillus dagegen verhinderten, führte zur Aufstellung einer Anzahl aus dieser Beobachtung abgeleiteter Differenzierungsmethoden.

So empfahl SCHILD[83] z. B. zu diagnostischen Zwecken eine mit Formalin 1:7000 versetzte Bouillon. Bei der Nachprüfung dieser Methode konnte ABEL[84] jedoch, was zu erwarten war, feststellen, daß viele typhusähnliche Bakterien wegen ihrer gleichfalls größeren Empfindlichkeit gegen Chemikalien ebenso, zum Teil sogar noch mehr im Wachstum zurückgehalten wurden wie der echte Typhusbacillus.

Nach der Angabe von THOINOT & BROUARDEL[85] soll in einer Peptonbouillon mit 0,01 Proz. arseniger Säure nur Bact. coli Wachstum zeigen, nicht dagegen der Typhusbacillus. Diese Beobachtung konnte von MARKUS[86] nicht vollkommen bestätigt werden. Wie DUNBAR[47] angibt, gedeihen Typhusbacillen in einem Agar mit 0,14 Proz. Karbolsäuregehalt nicht mehr, während Bact. coli noch höhere Zusätze verträgt.

Ein von BRAUN[87] empfohlener, mit 5 Proz. Rindergalle versetzter Agar, sollte nur Coli-, nicht indessen Typhusbacillen zur Entwickelung kommen lassen.

GORINI[88] empfahl die Stichkultur in 2-proz. Harnstoffgelatine. Nach den Untersuchungen von LÖSENER läßt das Wachstum auf diesem Nährboden keine differentialdiagnostischen Schlüsse zu.

PIORKOWSKI[89] gab für die Differentialdiagnose einen mit Harn hergestellten und mit Hämatoxylin gefärbten Agar an.

Nach der Angabe von CHANTEMESSE & WIDAL[46] sowie WURTZ[90] sollten Typhusbacillen auf altem gebrauchten und wieder sterilisiertem Typhusagar oder in alter ebenso behandelter Typhusbouillon nach neuer Einsaat nicht wieder angeben, wohl aber Bact. coli. Dieser Beobachtung kommt indes nach den Nachprüfungen durch GERMANO & MAUREA[6] sowie LÖSENER[4] eine differentialdiagnostische Bedeutung wegen der Unregelmäßigkeit in dem Verhalten der geprüften Kultur nicht zu.

Wie SILVESTRINI[91] und später LASCHTSCHENKO[92] ermittelten, sollten durch defibriniertes Kaninchenblut bzw. -serum Typhusbacillen schnell abgetötet, Colibakterien dagegen nur wenig beeinflußt werden. Wenn auch vielleicht gewisse Unterschiede in der Widerstandsfähigkeit der einzelnen Bakterienspecies gegen dasselbe Tierserum bestehen mögen, so sind dennoch diese Unterschiede zu wenig konstant, und ferner ist die Einwirkung desselben Serums auf verschiedene Stämme der gleichen Bakterienart zu ungleichmäßig, um hierauf eine differentialdiagnostische Methode zu gründen.

Die größere Anspruchslosigkeit des auf allen Nährböden üppiger wachsenden Bacterium coli bringt es mit sich, daß letzteres auch auf den sogenannten eiweißfreien Nährböden, z. B. der von C. FRAENKEL[93] modifizierten USCHINSKYschen Lösung, noch gut gedeiht, während der Typhusbacillus darin nur recht kümmerlich fortkommt. Ob sich aber solche bloßen Wachstumsdifferenzen für die Differentialdiagnose verwerten lassen, erscheint dennoch mehr als fraglich.

Auch die sog. Normallösung von MAASSEN[94] (Asparagin, Aepfelsäure, Salz, 4 Proz. Glyzerin) wird als weiteres Differenzierungsmittel empfohlen. Der Typhusbacillus soll in ihr niemals deutlich sichtbar wachsen, während das Bact. coli, coliähnliche Bakterien und der Bac. faecal. alcaligenes (LÖSENER[4]) noch deutliches Wachstum zeigen.

Capaldi & Proskauer[49] geben verschiedene einfache zuckerhaltige Lösungen an, die zwar dem Coli-, nicht aber dem Typhusbacillus noch Wachstum gestatten. Dieselben Wachstumsverhältnisse finden sich nach Crescenzi[95] in einfacher 0,4 Proz. Natron haltiger Bouillon.

Wegen der größeren Anspruchslosigkeit und Widerstandsfähigkeit des Bacterium coli würde sich wohl noch eine weitere Anzahl solcher Nährböden konstruieren lassen. Für die praktische Typhusdiagnose haben sie jedoch begreiflicherweise alle keinen besonderen Wert. Einmal verhalten sich in der Regel die ebenfalls zarter wachsenden typhusähnlichen Bakterien ebenso auf ihnen wie der Typhusbacillus selbst. Ferner aber gilt von ihnen dasselbe wie von den zahlreichen oben beschriebenen, zu differentialdiagnostischen Zwecken angegebenen Zuckernährböden. Wir bedürfen ihrer heute nicht mehr in dem Maße wie früher, weil wir über eine genügende Anzahl einfacherer und sicherer Differenzierungsmethoden verfügen, die nicht nur lediglich die Unterscheidung zwischen Bact. coli und Typhusbacillus, sondern auch der Typhus-Coli-Gruppe gestatten.

IV. Zusammenfassende Darstellung der zur Differentialdiagnose des Typhusbacillus verwendbaren kulturellen Merkmale.

Jedem einzelnen der im vorigen Abschnitt angeführten kulturellen Merkmale kommt, wie bei der Besprechung der einzelnen Proben bereits mehrfach hervorgehoben wurde, bei der bakteriologischen Typhusdiagnose nur ein negativer Wert zu. Besteht ein zu prüfendes Bakterium eine der anerkannten kulturellen Proben nicht in positivem Sinne, so handelt es sich sicher nicht um einen Typhusbacillus. Im umgekehrten Falle darf aber aus dem Bestehen der einzelnen Probe noch nicht die Diagnose auf Typhus gestellt werden. Wenn indes auch jedem einzelnen der angeführten Kriterien ein entscheidender Wert nicht zugesprochen werden kann, so gestattet doch ein positiver Ausfall der Gesamtzahl bzw. einer geeigneten Kombination der mit allen notwendigen Vorsichtsmaßregeln vorgenommenen anerkannten Kulturproben mit ziemlicher Sicherheit die positive Diagnosenstellung, von der man allerdings heute verlangen muß, daß sie durch den positiven Ausfall der ebenfalls mit aller Vorsicht vorgenommenen, für die Diagnose erforderlichen Immunitätsreaktionen gesichert sein muß.

Im allgemeinen verlangt man zurzeit in anerkannten Laboratorien von einem Typhusbacillus folgende morphologischen bzw. kulturellen Eigenschaften. Er soll

1) im allgemeinen unter geeigneten Züchtungsbedingungen gut beweglich sein (nur in sehr seltenen Ausnahmefällen sind bisher wirklich unbewegliche Typhusstämme gefunden worden);

2) sich nach der Gramschen Methode entfärben;

3) in Peptonwasser oder Bouillon kein Indol bilden;

4) Lackmusmolke ohne wesentliche Trübung kaum merklich röten; die Menge der gebildeten Säure soll nicht mehr als 0,3 Proz. Normalsäure betragen;

5) Milch niemals, auch nach längerer Bebrütung nicht zur Gerinnung bringen;

6) in Rothberger-Schefflerschem Neutralrotagar weder Gas noch Fluoreszenz bilden.

Die Milchprobe wird in der Regel noch überall vorgenommen, obwohl sie ohne Schaden fortgelassen werden könnte. Da sie unter Umständen mehrere Tage bis zu ihrem Abschluß erfordert, wird ihr Ergebnis durch den Ausfall der Untersuchung mit Lackmusmolke und Neutralrotagar überholt.

Von vielen Untersuchern werden außer den unter 1—6 angeführten Proben noch die Barsiekowschen Zuckerlösungen zur Differenzierung herangezogen. Unumgänglich notwendig ist letzteres nicht, da ihr Ergebnis ebenfalls mit der Kombination Molke-Neutralrotagar konform ist.

Die kulturellen Proben werden sämtlich in der Weise angestellt, daß neben der zu identifizierenden verdächtigen Kultur 1. ein anerkannter Typhus-, Paratyphus-B-, Ruhr etc. Stamm, 2. eine Kultur vom typischen B. coli und 3. ein unbeimpftes Kontrollröhrchen bei 37 ^{0} im Brutschrank gehalten werden.

Mit Hilfe der angegebenen Merkmale lassen sich leicht und sicher vom Typhusbacillus die in erster Linie für die Differentialdiagnose in Frage kommenden Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe nach folgender Tabelle unterscheiden:

Bezeichnung des Bakteriums	Beweglichkeit	Indolbildung	Lackmusmolke	Milch	Neutralrotagar
1. Typhusbacillus	lebhaft	negativ	leicht gerötet, fast klar	unverändert	unverändert
2. Paratyphus A.	sehr lebhaft	„	deutlich rotviolett, mäß. trübe	„	Gasbildung u. Fluoreszenz, schwächer als bei 3
3. Paratyphus B.	„	„	deutlich rotviolett, mäß. trübe; nach 8—14 Tagen blau, klar	zunächst unverändert, nach 8—14 Tagen braun, aufgehellt	Gasbildung, Fluoreszenz
4. B. enteritidis Gärtner	„ „	„	„	„	„
5. Mäusetyphusbacillus	„ „	„	„	„	„
6. Ruhrbacillus (alle Typen)	unbeweglich	zum Teil positiv	gerötet, klar	unverändert	unverändert
7. Bac. faecal. alcaligenes	lebhaft beweglich	negativ	blau, leicht getrübt	„	„
8. Bact. coli	in der Regel unbeweglich	positiv	stark gerötet, trübe, zum Teil ausgefällt	geronnen nach 1—3 Tagen	Gasbildung u. Fluoreszenz

Wie aus der obigen Tabelle hervorgeht, ist es mit Hilfe der angeführten Merkmale leicht, das typische Bacterium coli vom Typhusbacillus zu unterscheiden.

Eine eingehendere Untersuchung erfordert schon der häufig im Darm vorkommende Bac. faecalis alcaligenes. Er ist ebenso beweglich wie der Typhusbacillus und wächst auf den für die Isolierung

aus Stuhl usw. später näher zu besprechenden Spezialnährböden außerordentlich typhusähnlich. Er bildet ebenfalls kein Indol und läßt Milch und Neutralrotagar gleichfalls unverändert. Das einzige sichere kulturelle Unterscheidungsmittel ist das Wachstum in Lackmusmolke, ferner in den Barsiekowschen Nährböden.

Diese ausgesprochene Aehnlichkeit im Wachstum hat schon wiederholt zu Verwechselungen mit dem Typhusbacillus geführt (vgl. Pollack[96]). Möglicherweise kommt dem Bac. alcaligenes auch unter Umständen eine gewisse pathogene Bedeutung zu. Hierüber liegen allerdings bisher einwandfreie Beobachtungen nicht vor.

Außer dem Bac. alcaligenes kommt im Darm eine ganze Reihe anderer harmloser „Alkalibildner" vor. Diese sind indessen gewöhnlich durch ihr kompakteres Wachstum und ihre mangelnde Beweglichkeit für den Geübten schon ohne weiteres vom Typhusbacillus zu unterscheiden. Auch pflegen solche Bakterien häufig die Lackmusmolke in den ersten Tagen durch Säurebildung zu röten, um erst später den Umschlag in Blau zu geben.

Besonders wichtig für die engere Differentialdiagnose dem Eberth-Gaffkyschen Bacillus gegenüber sind ferner die zahlreichen ebenfalls an den Fundorten des letzteren im menschlichen Körper und außerhalb dieses vorkommenden Bakterien der Paratyphus- und Enteritisgruppe (Paratyphus A [Brion - Kayser], Paratyphus B [Schottmüller], Fleischvergifter und verwandte Bakterien, der Löfflersche Mäusetyphusbacillus, Psittakosebacillus, sog. Schweinepestbacillus, der von Neisser beschriebene Erreger der Pseudotuberkulose der Meerschweinchen, die verschiedenen Erreger von Rattenseuchen: Ratinbacillus etc.). Sie alle wachsen auf den meisten zur Isolierung in Frage kommenden Spezialnährböden in Oberflächenkolonien typhusähnlich, sind lebhaft beweglich, unterscheiden sich aber durch ihr Vermögen, Traubenzucker unter Gasbildung zu vergären, ohne weiteres vom Erreger des Abdominaltyphus. Sie werden daher schon vor allem durch die Neutralrotagarprobe ausgeschieden.

Die weiter für die Differentialdiagnose unter Umständen in Frage kommenden Ruhr- bzw. Pararuhrbacillen (Bac. Shiga-Kruse, Bac. Flexner, Y-Bacillus His, Bac. Strong) unterscheiden sich zunächst durch ihre Unbeweglichkeit (Molekularbewegung) vom Typhusbacillus. Da indes wohl gelegentlich auch schwach oder in den ersten Generationen gar nicht bewegliche Typhusbacillen vorkommen, so ist dieses Kriterium allein nicht maßgebend. Sie wachsen ferner zwar in Milch und Neutralrotagar ebenso wie der Typhusbacillus und bilden nur zum Teil Indol. Dennoch ist ihre Differenzierung aber durch ihr Verhalten in Lackmusmolke, die sie im Gegensatz zum Typhusbacillus sämtlich stark röten, sehr leicht möglich. Auch durch die Barsiekowsche Traubenzuckerlösung läßt sich eine sichere Unterscheidung beider Bakterienspecies leicht bewerkstelligen.

Hingewiesen sei noch auf die große Gruppe der sogenannten „typhusähnlichen" Bakterien. Sie kommen als Saprophyten sowohl in den menschlichen Entleerungen als auch in der Außenwelt gelegentlich vor. Diese haben mit dem Typhusbacillus bald dieses, bald jenes Merkmal gemeinsam und können in bezug auf Beweglichkeit, ihr Verhalten den verschiedenen Zuckerarten gegenüber, Reduktionswirkung auf Farbstoffe, Indolbildung usw. alle Uebergänge zwischen

dem gewöhnlichen Bacterium coli und dem Eberth-Gaffkyschen Bacillus darstellen. Ohne auf diese große Gruppe näher einzugehen, sei auf weitere Einzelheiten hierüber enthaltenden Untersuchungen von Kitasato[28], Pasquale[97], Kruse & Pasquale[98], Silvestrini[91], Pansini[99], Holz[100], Dunbar[47], Germano & Maurea[6], Kruse[25], Lösener[4], Durham[50], Klinger[102], Baumann[103], Gräf[104] verwiesen.

Die bisher bekannten pathogenen, dem Typhusbacillus nahestehenden Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe, ferner der Bacillus faecalis alcaligenes lassen sich sämtlich kulturell durch eine der oben beschriebenen Methoden vom Typhusbacillus sicher unterscheiden. Wohl aber können, wenn auch verhältnismäßig selten, unter den zahlreichen Bacillen der Gruppe der „Typhusähnlichen" gelegentlich Stämme vorkommen, die wir, wie Verf. zuweilen zu beobachten Gelegenheit hatte, kulturell nicht vom Typhusbacillus trennen können, da sie genau die gleichen kulturellen Bedingungen auf den bekannten Differenzierungsnährböden erfüllen wie dieser selbst. Aehnliche Verhältnisse finden sich beispielsweise auch bei der Paratyphus-Gruppe und bei den Ruhrbacillen. Bei der Differenzierung solcher „typhusähnlicher" Bacillen käme man als Untersucher in große Verlegenheit, wenn wir nicht in den spezifischen Immunitätsreaktionen ein Mittel besäßen, um solche verdächtigen Stämme vom echten Typhusbacillus unterscheiden zu können. Im einzelnen wird auf diese Verhältnisse bei der Besprechung der „Typhusimmunität" näher eingegangen werden (siehe daselbst). Hier sei nur hervorgehoben, daß aus den angeführten Beobachtungen für die bakteriologische Typhusdiagnostik die unumgängliche Forderung erwächst, jeden typhusverdächtigen, d. h. sich kulturell und morphologisch in allen Stücken wie Typhus verhaltenden Stamm trotz alledem noch durch die Agglutinationsprobe und eventuell den Pfeifferschen Versuch weiter als echten Typhus zu identifizieren. Ganz besonders muß die Anstellung des letzteren noch verlangt werden, wenn es sich um die Identifizierung von Kulturen als Typhusbacillen handelt, die außerhalb des menschlichen Körpers, z. B. in Wasser, Erde etc. gefunden werden, oder um Bakterien, die von solchen Stellen des menschlichen Körpers herrühren, an denen für gewöhnlich keine Typhusbacillen gefunden werden.

V. Das Vorkommen des Typhusbacillus im menschlichen Körper bzw. seinen Ausscheidungen und die speziellen Methoden des Nachweises.

1. Die Züchtung aus den Stuhlentleerungen.

Allgemeines.

Aus den Faeces zweier Kranken den Typhusbacillus rein zu züchten, gelang zuerst im Jahre 1885 A. Pfeiffer[108]. Kurze Zeit später wiesen E. Fraenkel & Simmonds[20, 21] in 3 von 7 Krankheitsfällen ebenfalls die Bacillen in den Entleerungen der Kranken nach. In der Folgezeit beschäftigte sich eine große Reihe von Arbeiten damit, mit Hilfe der verschiedensten Verfahren den Eberth-Gaffkyschen Bacillus aus dem Stuhle der Typhuskranken zu isolieren.

Die von den genannten ersten Untersuchern angewandten Züchtungsmethoden bestanden in sehr einfacher Weise darin, verflüssigten Agar bzw. Gelatine mit kleinen Mengen von Typhus-

dejekten zu beimpfen und zu Platten zu gießen. Die typhusverdächtig wachsenden Kolonien wurden abgeimpft, die erhaltenen Reinkulturen darauf mit den damals üblichen kulturellen Proben, namentlich mittels der Kartoffelkultur weiter geprüft.

Mit Hilfe dieser einfachen Mittel wurden zweifellos in vielen Fällen gute Resultate erzielt (Seitz[109], Vilchour[110], Merkel[111], Wathelet[112], Scholz & Krause[133], Burdach[114] u. a.). Heute ist dieses Verfahren dank den Fortschritten der modernen bakteriologischen Technik wesentlich überholt. Aber auch jetzt noch gehört der Nachweis der Typhusbacillen im Stuhl zu den weniger befriedigenden und oft recht undankbaren Aufgaben der Bakteriologie.

Gerade für den bakteriologischen Nachweis der Typhusbacillen in den Faeces liegen die Verhältnisse insofern einigermaßen ungünstig, als die Bacillen im Stuhl häufig recht ungleichmäßig verteilt sind, und die Menge der mit den Darmentleerungen ausgeschiedenen Typhusbacillen zeitlich bekanntlich außerordentlich schwankt (Näheres vgl. im Abschnitt „Epidemiologie"). Es ist daher erklärlich, daß bei der Wichtigkeit, welche der möglichst frühzeitige Bacillennachweis in diagnostischer und epidemiologisch-prophylaktischer Beziehung besitzt, die eifrigsten Bemühungen zahlreicher Forscher schon seit Jahren auf die Verbesserung der bei der Untersuchung des Stuhles angewandten Methoden gerichtet sind. Aber gerade die große Anzahl der für die Isolierung der Typhusbacillen aus dem Stuhl angegebenen Methoden und Nährböden beweist immer nur wieder, daß keine derselben bisher wirklich in jeder Beziehung befriedigende Resultate ergeben hat.

Am einfachsten ist die Untersuchung flüssiger oder dünnbreiiger Darmentleerungen. Sie bietet im allgemeinen auch die besten Aussichten betreffs positiver Züchtungsergebnisse. In flüssig gemachten Nährböden werden hiervon von einer bestimmten Menge des Stuhles Verdünnungsplatten angelegt. Beim Oberflächenausstrich auf Platten, der heute fast ausschließlich angewandt wird, kommt es darauf an, eine möglichst gleichmäßige Verteilung des Materials und damit der aufgehenden Kolonien auf der Platte zu erreichen. Zu diesem Zweck bedient man sich meistens des hierzu vorzüglich geeigneten, von v. Drigalski & Conradi[115] angegebenen Glasspatels, eines rechtwinklig gebogenen Glasstabes, dessen angebogenes Ende die Platte je nach ihrer Größe in einer Länge von etwa 4—6 cm berührt. Kruse[101] empfiehlt zu dem gleichen Zweck den Platinpinsel. Vielfach benutzt man auch mit gutem Erfolg einen dicken, unnachgiebigen, flach gebogenen Platindraht, dessen unteres Ende wieder an dem Nadelhalter befestigt ist. Nach den allgemeinen Regeln der bakteriologischen Technik ist es erforderlich, zur Erzielung gut isolierter Kolonien eine Serie von Verdünnungsplatten anzulegen, indem man mit dem nicht abgeglühten Glasspatel usw. von der ersten Platte eine Anzahl weiterer neuer Platten anlegt und das Material auf diesen gut gleichmäßig verreibt. Kommen feste Faeces zur Untersuchung, so sind sie in einem sterilen Glasschälchen mit einer sterilen Flüssigkeit, physiologischer Kochsalzlösung bzw. schwach alkalischer Bouillon, unter gleichmäßiger gründlicher Verreibung des festen Materials entsprechend zu verdünnen. Nur bei letzterem Verfahren besteht größere Aussicht, wenige in dem geformten Stuhl befindliche Typhusbacillen auf die Platten zu bekommen. Die Erreger sind erfahrungsgemäß oft

nur in einer kleinen Flocke des festen Stuhles vorhanden, während die umgebenden Kotpartien frei von ihnen sind.

Spezielle Nährböden zur Züchtung aus den Faeces.

Die neueren Bestrebungen, die Typhusbacillen aus dem Bakteriengemisch des Stuhles sicher herauszuzüchten, bewegen sich hauptsächlich in zwei Richtungen. Man ist erstens bemüht, die Typhusbacillenkolonien leicht ihren Hauptkonkurrenten, den Colibacillen, bzw. den anderen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe gegenüber kenntlich zu gestalten. Zweitens versucht man sie selbst dann noch nachzuweisen, wenn sie in relativ geringer Menge im Stuhle vorhanden sind, mit anderen Worten, ein brauchbares Anreicherungsverfahren zu finden.

Um das gesteckte Ziel zu erreichen, hat man zunächst vielfach versucht, durch bestimmte Zusätze zum Nährboden die bereits zwischen dem Typhusbacillus einerseits und dem Bacterium coli bzw. den übrigen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe andererseits bestehenden Wachstumsunterschiede noch augenfälliger zu machen. Oder man setzte den Nährböden Mittel zu, welche das Wachstum der Colibacillengruppe sowie der anderen vielfachen Arten saprophytischer Darmbakterien hemmen sollten, ohne indes den Typhusbacillus zu schädigen, oder die sogar das Wachstum des letzteren und der ihm nahe stehenden pathogenen Arten bis zu einem gewissen Grade begünstigen sollten. Umgekehrt gingen auch einige Forscher bei der Herstellung ihrer Nährböden von dem Bestreben aus, die Typhuskolonien durch bestimmte Zusätze im Wachstum zurückzuhalten und sie so den üppig wachsenden Colikolonien gegenüber kenntlich zu machen. Schließlich hat eine Reihe von Autoren sich auch bemüht, die größere Beweglichkeit des Typhusbacillus für die Züchtung in flüssigen Nährböden nutzbar zu machen.

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte ist im Laufe der Jahre eine große Anzahl von Typhusspezialnährböden bzw. speziellen Züchtungsmethoden für die Isolierung aus den Stuhlentleerungen entstanden. Viele von ihnen können allerdings heute nur noch ein theoretisches bzw. historisches Interesse beanspruchen, während andere indes eine recht erhebliche Verbesserung unserer bakteriologischen Technik darstellen. Auf diese letzteren wird im folgenden daher etwas näher eingegangen werden müssen.

Für die Reinzüchtung aus Stuhl kommen naturgemäß, da es sich um Isolierung aus einem Bakteriengemisch handelt, ausschließlich mehr oder weniger konsistente, der Hauptsache nach also Agar- bzw. Gelatinenährböden in Frage.

Von solchen ist zunächst zu erwähnen der Capaldische Nährboden[116]. Er enthält 2 Proz. Agar, 1 Proz. Gelatine, 2 Proz. Pepton, 1 Proz. Mannit und je 0,5 Proz. Natrium- und Kaliumchlorid. Das Wachstum der Kolonien ist hier demjenigen auf gewöhnlichem Agar ähnlich, nur sollen die dort erwähnten Wachstumsunterschiede deutlicher hervortreten. Richardson[117] urteilt günstig über diesen Nährboden.

Nach Petruschky[41] zeigen Typhus- und Colibacillen sehr deutliche Wachstumsunterschiede auf einem Agar, der mit Molke und 5 Proz. Blutserum versetzt ist. Bact. coli wächst wie auf gewöhnlichem Agar, während die Typhuskolonien das Aussehen kleiner winziger auf Agar wachsender Streptokokkenkolonien zeigen.

Der von MacConcey[63] empfohlene Agar mit Zusatz von taurocholsaurem Natron und Milchzucker ist bereits erwähnt (S. 727). Auch auf ihm sollen unter

Ausschaltung mancher anderen Darmbakterien Typhus- und Colibakterien deutliche Wachstumsunterschiede im Oberflächenausstrich erkennen lassen.

Außer dem Agar wurden auch vielfach Gelatinenährböden zur Stuhlzüchtung angegeben, die mit Zusätzen versehen waren, welche hauptsächlich die verflüssigenden Bakterien zurückhalten sollten.

Von solchen Nährböden sind zunächst die von Holz[100] angegebene Kartoffelsaftgelatine, ferner die von Kruse[101] empfohlene 0,05 Proz. Karbolsäure enthaltende Gelatine zu erwähnen. Lösener[4] fand ebenfalls eine mit 0,03—0,05 Proz. Karbolsäure versetzte Gelatine als zur Isolierung des Typhusbacillus sehr brauchbar. Rawitsch-Stscherba[118] versuchte einen Zusatz von 0,01 Proz. α-Naphtol.

Etwas bekannter als die bisher erwähnten Verfahren ist die von Elsner[119] angegebene Züchtungsmethode geworden. Er versetzte die Holzsche Kartoffelsaftgelatine mit 1 Proz. Jodkalium. Auch auf ihr wurden neben der Hemmung der verflüssigenden Arten die Kolonien des Typhusbacillus zunächst zurückgehalten. Sie erschienen nach 24 Stunden erst als zarte, ungefärbte, schwach granulierte Kolonien, während Bact. coli bereits zu größeren bräunlichen Kolonien ausgewachsen war. Auch eine Anzahl dem Typhusbacillus im Wachstum nahestehender Bakterien, wie z. B. der Bac. faecalis alcaligenes, wuchsen auf dem Elsnerschen Nährboden indessen durchaus wie Typhus. (Pollack[96], Chizzola[120] u. a.) Die Urteile über die Brauchbarkeit der seinerzeit vielfach angewandten Elsner-Gelatine lauteten daher bald recht widersprechend.

Einen der Elsnerschen Gelatine ähnlichen Nährboden gab ferner noch Moore[253] an.

Schließlich hat Rémy[121] noch zur Typhuszüchtung eine Gelatine empfohlen, mit welcher er gute Erfolge gehabt haben will. Sie enthält außer Pepton Asparagin, Oxal-, Milch-, Zitronensäure, Karbolsäure, verschiedene Salze und Milchzucker.

Während alle die bisher erwähnten Nährböden auf Wachstumsunterschieden zwischen Typhus- und Colibakterien bzw. Resistenzunterschieden zwischen ihnen aufgebaut sind, benutzen die nunmehr zu erwähnenden Methoden die schnellere Beweglichkeit des Typhusbacillus zum Versuche seiner Isolierung.

Rein theoretisches Interesse dürften zunächst die folgenden Verfahren besitzen, die sich lediglich darauf beschränkten, dem Typhusbacillus infolge seiner lebhafteren Beweglichkeit einen Vorsprung gegenüber den ihn begleitenden Darmbakterien zu verschaffen.

So verwandte Ali-Cohen[122] mit Kartoffelsaft gefüllte Kapillarröhrchen. In diese sollten vorwiegend die Typhusbacillen zufolge ihrer lebhaften Beweglichkeit und chemotaktischen Wirkungen einwandern. Wie Pasquale[123] mitteilt, hat er mit diesem Verfahren einmal ein positives Ergebnis gehabt.

Anknüpfend an eine Beobachtung R. Kochs, welcher auf die Mitte eines angefeuchteten Leinenläppchens Cholerastuhl brachte und einige Zeit später am Rande des Läppchens Choleravibrionen in Reinkultur feststellte, hat ferner Gabritschewski[124] folgendes Verfahren angegeben. Er bedeckte eine Agarplatte mit bouillongetränktem Fließpapier, dessen Mitte er mit dem zu untersuchenden Material beschickte. Wenn er nun in einiger Entfernung von diesem kleine Stückchen Fließpapier legte, so bemerkte er, daß bis zu diesen nach einiger Zeit immer nur der beweglichere Typhusbacillus gelangt war. Um bewegliche Colistämme auszuschalten, tränkte G. dann das Fließpapier mit einem agglutinierenden Coliserum. Er gibt an, das Verfahren an zwei Typhusstühlen mit gutem Erfolge angewandt zu haben.

Eine von demselben Autor angegebene Methode bestand darin, Bacillengemische in eine weitere Röhre einzubringen, die in Abständen von 5 cm durch Hähne mit schmalen Oeffnungen unterbrochen war. Dnrch die engen kommunizierenden Stellen sollten die Typhusbacillen schneller von einem in den anderen der einzelnen Abschnitte wandern, als die weniger beweglichen Begleitbakterien.

Ebensowenig praktische Anwendung wie die erwähnten hat wohl das Verfahren von Landmann[125] gefunden. Er brachte eine Oese Faeces, denen Typhus- und Colibakterien zugesetzt waren, zusammen mit einem gegen den benutzten Colistamm wirksamen Serum in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens. Nach 30 Minuten sollen aus den auf Platten ausgestrichenen Proben des Peritonealexsudates nur Typhusbacillen in Reinkultur gewachsen sein. Neben anderen praktischen Bedenken muß hiergegen schon rein theoretisch der Einwand erhoben

werden, daß mindestens ein polyvalentes Coliserum für derartige Versuche erforderlich gewesen wäre.

Auf Wachstumsunterschieden in einem halbflüssigen Nährmedium war zunächst das Verfahren von ROSENTHAL[140] gegründet, der in niedrigprozentiger Gelatine die Typhuskolonien spiralig gewundene Ausläufer bilden sah, welche den größeren und kompakteren Colikolonien fehlten.

Auch HISS[140a] empfahl zur Züchtung des Typhusbacillus einen halbflüssigen Nährboden, der 1 Proz. Agar, 2,5 Proz. Gelatine, 0,5 Proz. Liebigs Fleischextrakt, 1 Proz. Dextrose und 0,5 Proz. NaCl enthielt mit einer Reaktion entsprechend 2 Proz. Normalsäure (Phenolphthaleinindikator). Typhusbacillen wachsen als kleine mit fadenförmigen Ausläufern versehene, Colibacillen als große runde Kolonien. Nach PARK[141] soll sich dieser Nährboden bei Züchtung aus Faeces gut bewährt haben.

Ebenso ist von STODDART[142] ein Agar-Gelatine-Gemisch angegeben worden, in welchem allerdings nach Mitteilung des Autors typhusähnliche Bacillen vom Typhusbacillus nicht zu unterscheiden waren.

Eine verhältnismäßig weite Verbreitung hat dann später das von PIORKOWSKI[126] für die Isolierung des Typhusbacillus angegebene Verfahren gefunden. Der von ihm verwandte Nährboden bestand aus alkalisch gewordenem Harn, dessen spezifisches Gewicht am besten 1020 betragen sollte, mit einem Zusatze von 0,5 Proz. Pepton und 3,5 Proz. Gelatine. Diese weiche Gelatine läßt bei 21,5—22° die Typhusbakterien in recht charakteristischer Weise auswachsen. In dicht besäten Platten bilden sich Kolonien mit kleinem hellen länglichen Kern. Von diesem gehen, meist von den Polen, etwa je 4—6 faserförmige ranken- oder spirillenartig gewundene Ausläufer aus. Ihre Länge kann den Kern um das Fünffache übertreffen. Das typische Bact. coli bildet dagegen runde, gelbliche Kolonien mit scharfem Rande ohne Ausläufer. Zwischen der Form der typischen Typhus- und Colikolonie kommen allerdings alle möglichen Uebergänge vor (alkaligene, typhusähnliche Bacillen, atypische Colistämme), so daß das bloße äußere Aussehen die weitere Identifizierung verdächtiger Kolonien durchaus nicht etwa unnötig macht. Die PIORKOWSKIsche Harngelatine hat seinerzeit vielfache Nachprüfungen erfahren und zum Teil recht gute Resultate geliefert. (SCHÜTZE[127], WITTICH[128], GEBAUER[129], SCHOLZ & KRAUSE[113], BISCHOFF & MENZER[130], HERFORD[131], MAYER[132], CLEMM[133], PEPPLER[134], BARONE[135], GALAI[136], UNGER & PORTNER[137], HAYASCHIKAWA[138] u. a.) Die Herstellung des Nährbodens bereitet gewisse Schwierigkeiten, besonders weil nicht in jedem Harn die charakteristischen Formen der Kolonien zu entstehen scheinen. Daß letztere nicht allein auf der größeren Beweglichkeit der Typhusbacillen beruhen, geht aus einer Mitteilung von SCHOTTMÜLLER[139] hervor, wonach der äußerst lebhaft bewegliche Paratyphusbacillus Typ. B. in der Harngelatine gar keine Fortsätze bildet. Nach HAYASCHIKAWA kann man zur Herstellung des Nährbodens jeden beliebigen normalen Harn verwenden, wenn man ihn nach dem Abkühlen und Ausfallen der Urate filtriert und mit Sodalösung alkalisiert. Diese Methode soll einen Nährboden von konstanter Zusammensetzung liefern.

Ferner hat WEIL[143] als Ersatz des PIORKOWSKIschen Nährbodens einen 0,75-proz. aus Kartoffelsaft hergestellten Agar empfohlen. Dann gab KRAUSE[144] einen Nährboden an, der 1 Proz. Agar, 13 Proz. Gelatine, 2,5 Proz. Harnstoff und 0,3 Proz. Milchsäure enthält. Typhuskolonien bilden hierin ebenfalls charakteristische Ausläufer.

Ein Verfahren der Isolierung des Typhusbacillus in niedrigprozentigem halbflüssigen Agar hat schließlich HESSE[145, 146] empfohlen. Der Nährboden enthält auf 1 Liter Wasser 5 g Agar, 10 g Wittepepton, 5 g Liebigs Fleischextrakt und 8,5 g NaCl. Durch Anlegen einer Serie von 10 nacheinander beimpften Röhrchen, die zu Platten gegossen werden, muß für genügende Verdünnung des Materials und isolierte Lage der Kolonien gesorgt werden. Auf diesem Agar wachsen Typhus- und ParatyphusB-Bakterien bei 37° in eigentümlichen Kolonien, welche bei Einzellage nach 24 Stunden einen Durchmesser von mehreren Zentimetern erlangen. Von Colikolonien unterscheiden sie sich dadurch, daß sie zwischen einem weiß gefärbten Zentrum und einem kreisrunden schmalen weißen Saum eine breite kaum getrübte Zone einschließen. Gewisse Coliarten wachsen sehr typhusähnlich. Aenderungen in der Konsistenz des Agars rufen große Schwankungen in Aussehen und Größe der Kolonien hervor.

Die soeben besprochenen Verfahren, welche teils auf den Typhusbacillus besonders hemmenden Zusätzen zum Nährboden, teils auf der Nutzbarmachung seiner lebhafteren Beweglichkeit beruhten, haben

sich nicht dauernd in der Praxis einbürgern können. Eine wesentlich größere praktische Bedeutung haben indes diejenigen Methoden gefunden, die im Stuhlausstrich auf Platten durch Benützung besonders konstruierter Zuckernährböden den Typhusbacillus kenntlich zu machen suchten.

Der von Marpmann[74] empfohlene Agar mit 2 Proz. vorher durch Natriumbisulfit entfärbtem Malachitgrün ist bereits oben erwähnt (S. 730). Auf ihm wachsen Typhusbacillen in dunkelgrünen, Colibakterien dagegen in grau-weißen Kolonien. Auch auf dem von Mankowski[76] angegebenen Säurefuchsin-Indigokarmin-Traubenzuckeragar ist bereits hingewiesen worden (S. 730). E. Pfuhl[147] gab mit Phenolphthalein versetzte Gelatine zur Züchtung an, desgleichen Zielleczky[251] einen Phenolphthaleinagar. Erwähnt sei hier ferner auch der von Grünbaum & Hume[252] empfohlene spezielle Typhusnährboden. Der letztere besteht aus einem Neutralrot-Milchzuckeragar, welcher zur Zurückhaltung saprophytischer Darmbakterien $^1/_2$ Proz. Zusatz von taurocholsaurem Natron erhält.

Eine besondere Bedeutung für die bakteriologische Typhusdiagnose gewann die Kombination des Milchzuckers mit Lackmus in den Spezialnährböden. Zuerst hatte Wurtz[148], und zwar ursprünglich zur Differenzierung von Reinkulturen, einen solchen schwach alkalischen Lackmusmilchzuckeragar angegeben, auf dem die Typhusbacillen in blauen, die Colibakterien infolge Säurebildung in roten Kolonien wuchsen. Hierdurch wurde die Unterscheidung wesentlich erleichtert. Einen auf demselben Prinzip beruhenden Lackmusmilchzuckeragar wandten kurze Zeit später Silvestrini[149], Dunbar[47] und Kashida[150] an. Mathews[151] benützte ihn zur bakteriologischen Wasseruntersuchung. Schließlich gestalteten v. Drigalski & Conradi[152] ihn durch modifizierende praktische Zusätze zu einem für die Isolierung des Typhusbacillus aus dem Bakteriengemisch des Stuhles brauchbaren Nährboden.

Das Prinzip dieses Nährbodens beruht ebenso wie bei dem Wurtzschen Agar auf der Zersetzung des Milchzuckers durch das Bact. coli unter Säurebildung. Infolgedessen nehmen die sich auf dem Plattenausstrich entwickelnden Colikolonien eine deutlich rote Färbung an, während die Typhusbacillen bei gleichzeitiger Anwesenheit von Eiweißstoffen und Zuckerarten zunächst die Eiweißstoffe angreifen und Alkali erzeugen. Hierdurch gewinnen die sich entwickelnden Typhuskolonien ein deutlich blaues Aussehen. Auf dem alten Wurtzschen Agar wurde beim Aufbringen von säurebildenden Bakterien regelmäßig ein starkes, sehr weitgehendes Diffundieren des roten Farbstoffs in den Nährboden hinein in der Umgebung der roten Kolonien beobachtet. Diese Eigenschaft machte ihn zum Isolieren von Bakterien aus einem Bakteriengemisch unbrauchbar (Lösener[4]). Diesem Uebelstande suchten v. Drigalski & Conradi dadurch zu begegnen, daß sie 1. zur gewissermaßen mechanischen Verhinderung der Diffusion einen hochprozentigen Agar (3 Proz.) verwendeten, 2. durch Zusatz von 0,2 Proz. Soda die gebildete Säure teilweise neutralisierten, 3. dem Agar einen Zusatz von 1:100000 Kristallviolett hinzufügten, um einen Teil der Begleitbakterien, insbesondere säurebildende Kokkenarten, die im Stuhl häufig in großer Menge vorkommen, durch Wachstumshemmung auszuschalten.

Die genauere Zusammensetzung des Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagars ist folgende: I. 2 Pfund fettfreies Rind- oder Pferdefleisch werden feingehackt und mit 2 Litern Wasser übergossen, 24 Stunden im Eisschrank stehen gelassen, durchgeseiht, der Rückstand wird abgepreßt. Dem gekochten Filtrat werden 1 Proz.

Pepton sicc. Witte, 1 Proz. Nutrose (oder auch 1 Proz. Tropon), 0,5 Proz. Kochsalz zugesetzt. Diese Mischung wird alsdann nochmals gekocht, alkalisiert und filtriert. Hierauf werden 3 Proz. zerkleinerter Stangenagar zugesetzt und nun das Ganze nach 3-stündigem Kochen filtriert, alkalisiert und gemessen. II. 300 ccm Lackmuslösung (Kahlbaum-Berlin) werden 10 Minuten lang gekocht, mit 30 g Milchzucker versetzt und nochmals 15 Minuten gekocht. Bei Benutzung ist die Flüssigkeit von dem Bodensatz sorgfältig abzugießen. III. 150 ccm der heißen Milchzuckerlackmuslösung II werden zu 1 Liter flüssigen Agars I zugesetzt, die Mischung wird mit 10-proz. steriler Sodalösung bis zur schwachalkalischen Reaktion alkalisiert (das Lackmus im Nährboden dient als Indikator). Zu dem schwach alkalischen Agar werden auf 1 Liter 3 ccm einer 10-proz. sterilen Sodalösung und 10 ccm einer 0,1-proz. Lösung von Kristallviolett 0 chem. rein Höchst steril hinzugefügt.

Der Nährboden wird in kleinen Mengen auf Kölbchen (200 ccm) abgefüllt.

Die Herstellung des Nährbodens wurde etwas modifiziert von Küster[185]: Zu 3 Proz. Peptonagar wird unmittelbar vor dem Filtrieren die nötige Nutrosemenge in Wasser gelöst zugesetzt. Der Nutrose-Peptonagar wird zu je 100 ccm in Soxhletfläschchen abgefüllt. In diesen nochmals sterilisiert hält er sich lange, ohne einzutrocknen. Lackmus-Milchzuckerlösung wird in der für 100 ccm Agar nötigen Menge in Reagensgläschen steril aufgehoben. Soda- und Kristallviolettlösung werden in kleinen Erlenmeyerkölbchen steril vorrätig gehalten, letztere beiden alle 14 Tage erneuert. Bei Bedarf wird der Nährboden frisch hergestellt.

Als eine weitere Vereinfachung bei der Herstellung des Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagars empfiehlt Hagemann[186] an Stelle von Nutrose und Milchzucker den Zusatz von Milch. Diese Methode hat sich bisher noch nicht in die Praxis eingeführt. Ueber Nachprüfungen des Verfahrens ist nichts bekannt geworden.

Auf dem Nährboden werden Plattenoberflächenausstriche — Verdünnungsplatten — angelegt. Die weitere Identifizierung der verdächtig wachsenden Kolonien erfolgt in der üblichen Weise. Zunächst wird durch die Probeagglutination auf dem Objektträger oder im hängenden Tropfen mit spezifischem Typhusserum 1 : 100 unter Kontrolle von Normalserum 1 : 20 und Kochsalzlösung der Typhuscharakter der betreffenden Kolonie vorläufig festgestellt. In Typhusserum agglutinierte oder auch sonst verdächtige Kolonien werden als Reinkultur auf einem schräg erstarrten Agarröhrchen abgestochen. Nach etwa 20-stündiger Bebrütung bei 37° werden von dieser Reinkultur die Differentialnährböden (Lackmusmolke, Milch, Neutralrotagar) beimpft, Beweglichkeit und eventuell Indolbildung festgetellt sowie die makroskopische Agglutinationsprobe (vgl. Kapitel „Typhusimmunität") angesetzt. Unter gewissen Umständen wird eventuell der Pfeiffersche Versuch zur endgültigen Diagnose erforderlich werden.

Auf dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar wächst der Typhusbacillus in blauen, zarten, tautropfenähnlichen, runden, zuweilen leicht gezackten Kolonien, welche glasigdurchsichtig sind.

Andererseits gibt es eine ganze Reihe von im Darm vorkommenden, teils pathogenen, teils saprophytischen Bakterien, welche wie der Typhusbacillus den Milchzucker nicht angreifen und deshalb auf dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar ebenfalls blau wachsen. Auch die tautropfenähnliche Zartheit des Wachstums, die Größe und das glasige Durchscheinendsein der Kolonien haben die typhusähnlich wachsenden Bakterien mit dem echten Eberth-Gaffkyschen Bacillus zuweilen gemeinsam. Zu den pathogenen Bakterien dieser Art gehören vor allem die Bakterien der Paratyphusgruppe und die Bakterien vom Typus enteritidis Gärtner. Die Vertreter dieser Gruppen wachsen im allgemeinen etwas saftiger und weniger durchsichtig und zart und in größeren Kolonien auf dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar als der Typhusbacillus, ein Verhalten, auf das seinerzeit schon Schottmüller u. a. aufmerksam machten. Diese Wachstumsunterschiede sind jedoch wenigstens innerhalb der ersten 24 Stunden, welche für die Typhusdiagnose im allgemeinen in Betracht kommen, für die einzelnen Stämme durchaus nicht immer gleichmäßig genug ausgeprägt, um praktisch verwertet werden zu können. Ebenso wie sehr zart und tautropfenähnlich und in kleinen

Kolonien durchscheinend wachsende Paratyphubacillen nicht zu den Seltenheiten gehören, so kommt es auch umgekehrt häufig genug vor, daß die Eberth-Gaffkyschen Typhusbacillen in saftigeren, etwas trüben und größeren Kolonien wachsen, wie man sie sonst nur beim Wachstum der Bakterien der Paratyphus-Fleischvergiftungsgruppe zu sehen gewöhnt ist (Kutscher & Meinicke[43] u. a.). Der Paratyphusbacillus Typus A wächst andererseits, wie übereinstimmend von allen Autoren berichtet wird, auf dem Lackmus-Milchzuckeragar durchaus wie der echte Typhusbacillus.

Die gesamten Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe wachsen auf der blauen Platte zwar typhusähnlich, lassen sich aber bei der weiteren Differenzierung trotzdem leicht von Typhusbacillen durch die Immunitätsreaktionen und kulturell durch ihr Verhalten dem Traubenzucker (Gasbildung) gegenüber unterscheiden. Ebenso ist es nicht schwierig, den auf dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar ebenfalls durchaus typhusähnlich wachsenden Bac. faecalis alcaligenes kulturell vom Typhusbacillus zu trennen. Eine andere Reihe von Bakterien aus der Gruppe der saprophytischen Alkalibildner indes können bei der Diagnose mehr Schwierigkeiten bereiten. Sie wachsen zuweilen durchaus wie echte Typhusbacillen in zarten, durchscheinenden, glasigen Kolonien, verhalten sich im übrigen kulturell ebenso wie der Eberth-Gaffkysche Bacillus und unterscheiden sich von ihm nur durch die dauernde Nichtagglutinabilität mittels hochwertigen Typhusimmunserums. Wenn man nun bedenkt, daß einerseits derartige typhusähnliche Bakterien zuweilen von Typhusimmunserum in geringen Grenzen mitagglutiniert werden können (Klinger[5]), und daß es andererseits bekanntlich zuweilen echte Typhusstämme gibt, welche frisch aus dem Körper isoliert, inagglutinabel oder schwer agglutinabel sind (Engling & Grassberger[153] u. a.), so wird man die Schwierigkeiten ermessen können, die durch das typhusähnliche Wachstum gewisser Darmsaprophyten unter Umständen entstehen können. In praktischer Beziehung ergibt sich für die bakteriologische Untersuchung auf Typhusbakterien die Notwendigkeit, derartige ursprünglich nicht agglutinierende typhusverdächtige Kolonien durch sorgfältige serologische weitere Untersuchungen zu identifizieren, da zuweilen die Agglutinabilität auch bei echten Typhusstämmen sich erst nach mehrmaligem Umzüchten auf künstlichen Nährböden einstellt. Typhusähnliche Bakterien im Stuhle oder Urin, welche durch ihr Wachstum auf Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettager von echten Typhusbacillen nicht zu unterscheiden waren, und welche zum Teil in die Proteus- bzw. Fluoreszenzgruppe gehörten, sind wiederholt beschrieben worden (Klinger[102], Kayser u. a.). Aehnliche Schwierigkeiten bezüglich der typhusähnlichen Bakterien finden sich übrigens nicht nur bei dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar, sondern wegen des typhusähnlichen Verhaltens der genannten Bakteriengruppe mehr oder weniger ausgesprochen auch auf allen anderen Spezialnährböden.

Außer dem Vorteil, welchen die deutliche Farbenreaktion des Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagars für die Ausschaltung der Colibakterien gebracht hat, kommt ihm weiterhin zweifellos für die praktische Verwendbarkeit bei der Stuhluntersuchung noch eine weitere Eigenschaft sehr zu statten. Infolge des Zusatzes von Kristallviolett ist er imstande, eine recht erhebliche Wachstums-

hemmung auf viele andere Bakterien, insbesondere säurebildende Darmbakterien, auszuüben. Ein infolge des Kristallviolettzusatzes und der durch ihn bedingten Wachstumsbehinderung gewisser Darmbakterien häufiger eintretender und beachtenswerter Umstand ist allerdings folgender. Beim Oberflächenausstrich kommt es zuweilen vor, daß Mischkolonien mehrerer Bakterienarten infolge mangelhafter mechanischer Trennung aneinanderhaftender Bakterienindividuen entstehen. Wenn nun eine, der Einwirkung des Kristallviolettes zugänglichere Art im Wachstum zunächst behindert wird, so kann sie nachträglich doch noch auskeimen, sobald die betreffende Kolonie als Reinkultur auf gewöhnliche Nährböden übertragen ist. Auf diese Weise wird zuweilen zur Bildung einer Mischkultur Veranlassung gegeben.

Trotz des Kristallviolettzusatzes kommt es übrigens vor, daß säurebildende saprophytische Darmbakterien, besonders Kokken, häufig sogar in Reinkultur die Platten bewachsen und vereinzelte Typhuskolonien überwuchern (Klinger[156], Fromme[157] u. a.).

Der große praktische Vorteil, einzelne Typhuskolonien leicht an ihrer blauen Färbung zu erkennen, kommt zuweilen allerdings auf dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar ebenfalls nicht zur Geltung. Bei sehr dicht mit Bact. coli bewachsenen Platten tritt nämlich auch bei dem hochprozentigen Agar zuweilen eine so starke Diffussion des roten Farbstoffes in die Umgebung der Colibakterien ein, daß etwa zwischen ihnen wachsende, vereinzelte kleine Typhuskolonien unter Umständen leicht dem Untersucher entgehen können. Auf dieses Verhalten, welches übrigens nicht etwa dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar als solchem zur Last fällt, sondern das auch bei anderen durch die Farbenreaktion wirkenden Nährböden zu beobachten ist (Endoagar), muß bei dicht bewachsenen Platten stets geachtet werden. Trotzdem wird der geübte Untersucher diese rot wachsenden Typhuskolonien nicht leicht übersehen, weil sie durch ihre Zartheit und glasige, durchscheinende Beschaffenheit sich doch deutlich von den sie umgebenden, mehr trüben, massiveren, aber durchaus nicht immer größeren Colikolonien unterscheiden lassen. Einige anderen Bakterien, die auf dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar coliähnlich wachsen, wie der Havelvibrio Wernicke, der Milchsäurebacillus, Schweineseuchebacillus (Hirschbruch & Schwer[155]) kommen für die Verwechslung mit etwa zufällig rot gefärbten Typhuskolonien wegen des Aussehens ihrer Kolonien kaum in Betracht.

Trotz der ihm noch anhaftenden erwähnten Mängel bedeutete der Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar seinerzeit doch einen so wesentlichen Fortschritt gegen die bis dahin üblichen Verfahren, daß er bei der bakteriologischen Typhusdiagnose die weiteste Verbreitung gefunden hat. Wie eine Reihe von Veröffentlichungen beweisen, ergaben die mit dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar vorgenommenen Untersuchungen von Stuhl- und Urinproben im günstigsten Falle 64 Proz. positive Resultate (Krause[159]), andere Untersucher sprechen sich ebenfalls mehr oder weniger günstig über ihre Untersuchungsergebnisse aus (Dönitz[160], Herberich[161], Krause & Stertz[162], Lipschütz[163], Bussenius[164], Herbert[165], Bohne[166], Bötticher[167], Ditthorn[168], Fromme[169], Gräf[170], Hecker & Otto[171], Küster[172], Marmann[173], G. Mayer[174], Lüdtke[175]). Etwas weniger gute Resultate hatten namentlich im Vergleich mit anderen, besonders neueren später

zu besprechenden Nährböden Reischauer[176], ferner Grimm[177], Klinger[178], Simon[179], Bock[180, 181], Schuster[182]. Zahlenmäßige Angaben über die Anzahl der positiven Befunde machen außerdem vergleichend im Hinblick auf andere nachher zu besprechende Untersuchungsmethoden Klinger[183] (33 Proz.), Gaehtgens[184] (37 Proz.), Simon[179] u. a.

Von einigen Untersuchern werden besonders die verhältnismäßig hohen Herstellungskosten des Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagars anderen neueren Nährböden gegenüber als Nachteil hervorgehoben.

Mit einer weiteren Modifikation des Wurtzschen Agars will Chantemesse[201] gute Ergebnisse gehabt haben. Er benützte einen Lackmus-Milchzuckeragar, der 2 Proz. Agar, 2 Proz. Milchzucker, 3 Proz. Pepton sowie auf je 10 ccm 4 Tropfen einer 5-proz. Karbolsäurelösung enthielt. Ueber Nachprüfungen ist nichts bekannt geworden.

Guth[203] verwendete einen Milchzuckeragar, dem er statt Lackmus als Indikator Alizarin zusetzte. Der fertige Nährboden ist dunkelblau mit einem Stich ins Rötliche. Bact. coli färbt ihn unter Aufhellung gelb, Typhusbacillenkolonien erscheinen graublau und lassen ihn undurchsichtig. Durch Zusatz von Malachitgrün (siehe später S. 747 ff.) wird die Entwickelung von Coli stark gehemmt, aber auch Typhusbacillen treten erst nach 40—48 Stunden hervor.

Einen Nährboden für die Züchtung des Typhusbacillus, ebenfalls auf dem Wurtzschen Prinzip beruhend, hat schließlich neuerdings noch Dunschmann[239] angegeben. Zu einem 3—4-proz. Agar werden 0,5 Proz. Gelatine, 1,5—2,5 Proz. Natrium taurocholicum, 4 Proz. Milchzucker, 5 Proz. Pepton végétale — durch Einwirkung von Papayotin auf Leguminoseneiweiß hergestellt — und dann zum Schluß kurz vor dem Plattengießen noch 10 Proz. Lackmustinktur hinzugesetzt. Das Natr. taurochol. soll besonders das Wachstum der Typhusbacillen befördern. Zur Anreicherung aus Blut und Stuhl empfiehlt derselbe Autor als Anreicherungsflüssigkeit eine Peptonbouillon mit 2,5 Proz. taurocholsaurem Natrium. Ueber die Leistungsfähigkeit des Nährbodens liegen von anderer Seite, soweit dem Verf. bekannt, noch keine Mitteilungen vor.

Als ein weiterer, neuerer, spezieller Typhusnährboden ist dann ferner der von Endo[187] angegebene, auf demselben Prinzip wie der Romondsche[62] Nährboden (vgl. S. 727) beruhende Fuchsinagar zu erwähnen.

Die Zusammensetzung des Endoagars ist kurz folgende: Zu 1000 ccm neutralem 3-proz. Agar werden 10 g chemisch reiner Milchzucker hinzugesetzt, ferner 5 ccm gesättigte alkoholische Fuchsinlösung, 25 ccm 10-proz. Natriumsulfitlösung und 10 ccm 10-proz. Sodalösung. Der Nährboden, welcher in kleinen Portionen gegen Licht geschützt aufgehoben werden soll, muß bei genauer Befolgung der Vorschrift des Autors nach vollständiger Erkaltung fast farblos erscheinen. (Genauere Angaben siehe im Original.) Der Chemismus des Farbenumschlages beruht im Prinzip darauf, daß Fuchsin im wesentlichen salzsaures Rosanilin ist, $C_{20}H_{19}N_3HCl$, eine farblose Leukobase, die mit verschiedenen Säuren, wie Milchsäure, einen roten Farbstoff bildet. Die Säurekomponente des Rosanilins wird durch Reduktionsmittel, wie Natriumsulfit, leicht reduziert. Die bei der Zersetzung des Milchzuckers durch Bact. coli entstehende Milchsäure färbt dann den entfärbten Nährboden wieder intensiv rot.

Auf diese Weise lassen sich die stark rot gefärbten Colikolonien nach 24 Stunden leicht auf dem Oberflächenausstrich von den farblosen Kolonien des Bact. typhi unterscheiden, welche bei auffallendem Lichte leicht bläulich erscheinen und nicht doppelt konturiert sind. Die Größe der letzteren beträgt nach 24 Stunden 2—4 mm, nach 48 Stunden nehmen sie ein rötliches Aussehen an und erreichen schließlich die doppelte Größe der Colikolonien.

Die zahlreichen Alkalibildner, welche wie die Bakterien der Paratyphus-Enteritis-Gruppe, die Ruhrbacillen, der Bac. faecal. alcaligenes und schließlich die große Anzahl der typhusähnlichen Bacillen Milchzucker nicht zersetzen, wachsen naturgemäß auf dem Endoagar

ebenso farblos wie der Typhusbacillus selbst. Die Paratyphus-B-Kolonien pflegen im Oberflächenausstrich durchschnittlich auch hier etwas größer und weniger durchsichtig zu sein als Typhuskolonien. Im übrigen bestehen aber auf dem Endonährböden bei typhusähnlich wachsenden Bakterien differentialdiagnostische Schwierigkeiten in demselben Maße wie bei dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolett-agar. Mit Endoagar haben einige Untersucher gute Ergebnisse erzielt, welche zum Teil die mit dem Lackmus-Milchzuckeragar erhaltenen übertrafen (Klinger [178], [183], Marschall [188], Petkowitsch [189], Gaehtgens [184], Simon [179], Bock [180], Bohne [166], Bötticher [167], Gaehtgens & Brückner [190], Kathe & Blasius [191], Marx [192], Herford [193], Müller [197], Scheller [198]). Andere haben keine wesentlichen Vorteile von seiner Anwendung gesehen bzw. halten ihn für den Typhusnachweis in den Stuhlentleerungen dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar für gleichwertig (Herberich [194], Clauditz [195], Ruata [196], Gräf [170], Hecker & Otto [171], Schuster [182]).

Der wesentlichste und zuweilen recht unbequeme Nachteil des Endoagars ist nach den Erfahrungen des Verfassers u. a. (Herberich [194], Ruata [196], Fürntratt [199]) der, daß Colibakterien und Säurebildner gar nicht zurückgehalten werden. Bei Anwesenheit zahlreicher Bakterien dieser Art im Stuhl diffundiert daher die rote Färbung, welche die genannten Bakterien erzeugen, außerordentlich leicht in die Umgebung. Hierdurch werden die zarten Typhuskolonien ebenfalls verdeckt. Aus demselben Grunde eignet sich der Endoagar nicht zur Untersuchung von Erdproben auf Typhusbacillen (Clauditz [195]). Herberich [194] fand außerdem ein auf dem Endoagar farblos wachsendes Bact. coli.

Diesem Nachteil stehen andererseits speziell dem v. Drigalski-Conradiagar gewisse Vorzüge gegenüber. Als Vorteil wird einmal hervorgehoben die Möglichkeit, bequem bei künstlichem Lichte mit ihm arbeiten zu können, ohne durch die Farbreaktion der Kolonien gestört zu werden, wie dies beim Lackmus-Milchzucker-Kristallviolett-agar der Fall ist (Klinger [183], Marx [192]). Ferner ebenfalls dem letztgenannten Nährboden gegenüber die Auskeimung sämtlicher auf der Platte zur Aussaat gelangenden Typhusbakterien infolge des mangelnden Kristallviolettzusatzes (Bock [180] u. a.).

Schließlich wird betont, daß die Typhuskolonien auf der Endoplatte außerordentlich leicht als solche zu erkennen seien. Letzteres kann Verf. aus eigener Anschauung bestätigen. Die Auffindung der Typhuskolonien wird allerdings zuweilen etwas schwieriger, wenn viele typhusähnliche Bakterien mit auf der Platte gewachsen sind (Clauditz [195]), da, wie bereits betont, sämtliche auf dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar blau wachsenden Alkalibilder auf dem Endoagar naturgemäß ebenso farblos wachsen wie der Typhusbacillus. Als weiterer Vorteil des Fuchsinagars werden schließlich seine schnelle und leichte Herstellung sowie die geringen Herstellungskosten hervorgehoben (Klinger [183]).

Um die durch starkes Coliwachstum bei Benutzung des Endoagars beeinträchtigte Sicherheit der Typhusdiagnose zu erhöhen, versuchte Gaehtgens [184] durch Zusatz von 0,33 Proz. chemisch reinem Koffein zu diesem Nährboden die Colibacillen in ihrem Wachstum zu hemmen, ohne eine Schädigung der Typhusbacillen bzw. Paratyphusbacillen herbeizuführen. Er hatte mit seinem Verfahren

wesentlich bessere Resultate als mit dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar und dem gewöhnlichen Endoagar.

Letzteres bestätigen die Arbeiten von Gaethgens & Brückner[190] sowie Werbitzki[200].

Trotz verschiedener ihm anhaftender Mängel hat sich doch der Endoagar heute ohne Zweifel viele Freunde erworben, namentlich wegen der sehr markanten Farbdifferenzen und der im allgemeinen leichten Erkennbarkeit der Typhus- und Paratyphuskolonien. Recht gute Ergebnisse wird man mit ihm erzielen können, wenn es sich um die Untersuchung coliarmer Stühle handelt. Besonders empfohlen wird er in Verbindung mit dem Hoffmann-Fickerschen Koffein-Anreicherungsverfahren (s. später) für Wasseruntersuchungen, weil die coli- und säurebildenden Wasserbakterien durch die Koffeinvorkultur bereits größtenteils ausgeschaltet sind.

Die bisher besprochenen Verfahren der Isolierung aus dem Bakteriengemisch des Stuhles beruhten der Hauptsache nach darauf, durch Farbdifferenzierung besonders die Colibakterien kenntlich zu machen und hierdurch ihre Unterscheidung vom Typhusbacillus zu erleichtern. Weiterhin sind dann zahlreiche Nährböden konstruiert worden, welche bereits einen Schritt weitergehen, indem sie durch wachstumshemmende Zusätze speziell das Bacterium coli und zum Teil auch die anderen saprophytischen Darmbakterien auszuschalten sich bemühen, ohne den Typhusbacillus und seine Verwandten hierdurch noch zu schädigen. Zum großen Teil benutzen sie außerdem auch die Farbreaktion zur Kenntlichmachung der Colibakterien. Einen Uebergang zu solchen Nährböden bilden bereits der schon erwähnte Koffein-Fuchsinagar von Gaehtgens[184] und der Kindborgagar[205] mit Malachitgrünzusatz.

Zunächst ist hier zu erwähnen das Verfahren von Hoffmann & Ficker[208]. Diese Autoren versuchten, einem Vorgange von Roth[209] folgend, durch Zusatz von Koffein und Kristallviolett zum Nährboden in der Vorkultur eine möglichst vollständige Ausschaltung der Colibakterien durch Wachstumshemmung und gleichzeitig eine Anreicherung der in dem Substrat befindlichen Typhusbacillen zu ermöglichen. Roth hatte nämlich gefunden, daß ein gewisser Koffeinzusatz eine stark entwickelungshemmende Einwirkung auf Bact. coli besitzt, während Typhusbacillen gleichzeitig nicht oder nur ganz wenig geschädigt werden. Jedoch hatte Roth bisher eine exakte Untersuchungsmethode auf dieser Grundlage nicht ausgearbeitet. Nach zahlreichen Vorversuchen gelangten Hoffmann & Ficker nun zu einer Art Anreicherungsverfahren, indem sie der Koffeinbouillon als Vorkultur noch einen Zusatz von Kristallviolett hinzufügten, um auch außer den Colibacillen auch die übrigen Darmbakterien einigermaßen außer Konkurrenz mit den Typhusbacillen zu setzen.

Die von ihnen angegebene Anreicherungsflüssigkeit für die Stuhluntersuchung besteht aus 100 ccm eines nach genau angegebener Vorschrift hergestellten Fleischwassers, das einen Alkalitätsgrad von 38,64 Proz. der zur Phenolphthaleinneutralisierung nötigen Menge Normalnatronlauge besitzt. Diesem werden 105 ccm einer 1,2-proz. Koffeinlösung und 1,4 ccm einer 0,1-proz. Kristallviolettlösung zugesetzt. Nach Zufügung der zu untersuchenden Stuhlproben (0,8—0,9 ccm) wird die Anreicherungsflüssigkeit 13 Stunden lang bei 37° gehalten. Mit der Anreicherungsflüssigkeit (0,3, 0,2 und 0,1 ccm) beschickte Serien von Lackmus-Milchzuckeragarplatten werden alsdann nach weiteren 24 Stunden auf verdächtige Kolonien weiter

untersucht und diese in der üblichen Weise identifiziert. Bei negativem Ausfalle dieser Untersuchung empfehlen die Autoren die biologische Ausfällung der auf Eis aufgehobenen Anreicherungsflüssigkeit nach ALTSCHÜLER mit Typhusserum und nochmaliges Ausstreichen des Niederschlages auf Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagarplatten. (Bezüglich der Einzelheiten der Methode siehe das Original.)

HOFFMANN & FICKER konnten in mehreren Fällen aus Stühlen von Typhuskranken und -rekonvaleszenten mittels ihres Verfahrens noch Typhusbacillen isolieren, wo das einfache Plattenverfahren im Stiche gelassen hatte. Bei der Nachprüfung des Verfahrens in vergleichenden Untersuchungen mit anderen Methoden hatte KLINGER[183] zwar etwas bessere Resultate als mit dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolett- und Endoagar, jedoch kam es häufig vor, daß Bakterienarten, deren Wachstum weder durch Koffeïn noch durch Kristallviolett gehemmt wurde — Pyocyaneus- und Proteusarten (v. JAKSCH & RAU[210], REISCHAUER[176]) — die Platten überwucherten und unbrauchbar machten. Günstig sprechen sich ferner aus WERBITZKI[200] und LUBENAU[212], von denen letzterer durch gewisse Modifikationen die Methode noch zu verbessern suchte. Eine eigentliche Anreicherung, d. h. wirkliche Vermehrung der Typhusbacillen in der Anreicherungsflüssigkeit findet nicht statt, sondern zum größten Teil nur ein Zurückdrängen der Faecesbakterien, vor allem des Bact. coli (FRIEDEL[211], KLOUMANN[213], REISCHAUER[176]). Bei den Versuchen von HERBERICH[194], welche mit sehr großen Mengen von Typhusbacillen als Zusatz ausgeführt wurden, fand sich zum Teil nach 13 Stunden nur ein Fünftel der eingesäten Typhusbacillen wieder. COURMONT & LACOMME[214] fanden unter elf Typhusstämmen vier, BIRT[215] unter 31 Typhusstämmen 26, deren Wachstum durch den Koffeïnzusatz ebenso bzw. noch in höherem Grade gehemmt wurde als das der Colibakterien. Das Verfahren ist an und für sich leider ziemlich zeitraubend und umständlich und hat sich deshalb in seiner jetzigen Form bisher noch wenig in der bakteriologischen Praxis eingebürgert. Da aber doch unter Umständen eine nicht unerhebliche relative Anreicherung der Typhusbacillen möglich ist, so wird es vielleicht gelegentlich in Fällen, in denen andere Verfahren versagt haben, mit Erfolg zur Untersuchung der Faeces herangezogen werden können.

HAMMERSCHMIDT[216] hat ferner für die Anreicherung von Typhusbacillen in Faeces einen ganz geringen Zusatz von Kresolwasser empfohlen (1 g verdünnter Stuhl + 5 ccm Bouillon + 0,125 Proz. Kresolwasser). Dieser Zusatz hält Bact. coli bereits zurück, während sich Typhusbacillen noch weiter entwickeln. Eine Anreicherung im Stuhl ist dem Autor auf diese Weise, soweit bekannt, bisher nicht geglückt.

Zurückgreifend auf die schon im kristallviolетthaltigen Lackmus-Milchzuckeragar erprobte bakterizide Wirkung der Anilinfarbstoffe hatte ferner LÖFFLER[217] in dem Malachitgrün in gewissen Konzentrationen ein gutes Mittel gefunden, um die Colibakterien im Wachstum zurückzuhalten, ohne die Typhusbakterien in ihrer Lebensenergie wesentlich zu schädigen. LÖFFLER gab zunächst zur Isolierung des Typhusbacillus und verwandter Bakterien aus Faeces und Bakteriengemischen einen Zusatz von Malachitgrün Höchst 1:1000 bis 4000 zum Nährboden an. Später[105, 106] modifizierte er sein Verfahren mehrfach unter Verwendung anderer Malachitgrünpräparate. Zuerst wurde das Präparat 120 in einer Konzentration 1:2000 als Zusatz, schließlich Malachitgrün chem. rein — Chlorzinkdoppelsalz empfohlen.

Auf dem Malachitgrünagar wachsen Typhusbacillen in kleinen durchsichtigen zarten Kolonien, die von einer hellgelblichen Zone umgeben sind. Letztere wird in der Regel erst nach 48 Stunden richtig deutlich. Der Paratyphusbacillus Typ B und die übrigen Bakterien der Paratyphus-Enteritisgruppe erscheinen dagegen in Form von großen, blaßgelben, runden Kolonien, welche den Nährboden in ihrer Umgebung aufhellen. Colibacillen werden durch die gewählte Konzentration des Malachitgrüns fast vollständig zurückgehalten. Die auskeimenden Colikolonien sind dick, undurchsichtig und haben ein weißlichtrübes Aussehen. Auch die Mehrzahl der Alkalibildner, z. B. Bac. faecalis alcaligenes, gedeihen auf dem Malachitgrünagar nicht, wohl aber sehr gut alle Bakterien der Paratyphus-Enteritis-Gruppe, für welche er geradezu einen elektiven Nährboden darstellt.

Um eine möglichst weitgehende relative Anreicherung der Typhusbacillen unter gleichzeitiger Ausschaltung der Begleitbakterien zu erzielen, hat dann Löffler[105] ferner einen hochprozentigen Malachitgrün-Gelatinenährboden empfohlen, dem außer 3 Proz. einer 2-proz. Malachitgrünlösung noch 3 Proz. einer doppelt normalen Phosphorsäure zugesetzt werden. Die Gelatine wird mit dem zu untersuchenden Material versetzt, so daß je ein Tropfen Material zu 2 Röhrchen von je 20 ccm der verflüssigten Gelatine hinzugefügt und gut vermischt werden. Während das eine Röhrchen sofort zur Platte ausgegossen wird, geschieht letzteres bei dem zweiten erst nach Anreicherung bei 37°. Die Platten werden bei 25° gehalten, wobei die hochprozentige Gelatine (15 Proz.) nicht flüssig wird. Die weitere Identifizierung findet in der üblichen Weise statt. Nach 24 Stunden zeigen die Typhuskolonien ein hellgraues, stark glänzendes gekörntes Aussehen und meistens zahlreiche, borstenartige feine Fortsätze, die zuweilen spiralig gewunden sind. An ihrer knochenkörperchen- oder milbenähnlichen Form sind sie verhältnismäßig leicht zu erkennen.

Das Urteil über die von Löffler in die Praxis eingeführten älteren Malachitgrünnährböden lautet außerordentlich verschieden. Sehr viele Untersucher (Királyfi[218], Friedel[211], Bohne[166], Fromme[169], Doebert[219], Peabody & Pratt[241] u. a.) hatten im Gegensatz zu Löffler ungünstige Ergebnisse. Auch das von Löffler beschriebene charakteristische Wachstum der Typhusbacillen in der Malachitgrüngelatine konnte z. B. von Neumann[220] nicht bestätigt werden. Andere Nachprüfungen des Gelatineverfahrens liegen kaum vor.

Die auffälligen Mißerfolge vieler Untersucher finden ihre Erklärung zweifellos in der von Löffler selbst und später von andern wiederholt gemachten Beobachtung, daß die verschiedenen Malachitgrünpräparate, welche im Handel käuflich sind, infolge ihrer ungleichmäßigen Zusammensetzung durchaus verschieden sowohl auf Coli- als auch auf Typhusbacillen einwirken (Fürth[221], Klinger[156], Nowack[222], Schindler[223] u. a.). Außerdem werden nicht nur Colibacillen, sondern bis zu einem gewissen Grade auch die Typhusbacillen durch das Malachitgrün in ihrem Wachstum geschädigt. Nach Vial[226] keimen auf der Malachitgrünplatte nur etwa 35 Proz. der ausgesäten Typhusbacillen aus. Doebert[219] fand sogar nur 10 Proz. der Aussaat wieder. Fürth[221] beobachtete unter 36 Colistämmen 26, die durch Malachitgrünzusatz nicht im Wachstum gehemmt wurden. Schindler[223] stellte für eine Anzahl verschiedener Typhusstämme durchaus verschiedene Konzentrationen selbst des chemisch reinen Malachit-

grüns als bereits im Wachstum schädigend fest. Sämtliche nicht chemisch reinen käuflichen Malachitgrünpräparate enthalten in verschiedenstem Prozentsatz Dextrin. Der Dextringehalt ist für die Reaktion des fertigen Nährbodens durchaus nicht gleichgültig infolge der durch ihn bedingten nachträglichen Säurebildung, worauf besonders KLINGER[156] sowie LENTZ & TIETZ[224] hinwiesen. Außerdem schwächt er die bakterienhemmende Wirkung des Malachitgrüns ab. Nimmt man diese verschiedenen Momente zusammen, so sind bei Verwendung aus verschiedenen Quellen bezogener Malachitgrünpräparate die mannigfachen Mißerfolge ebenso wie die vielfach verschiedenen Angaben der optimalen Konzentration des Malachitgrüns bei den einzelnen Untersuchern durchaus erklärlich. LEUCHS[225] schlug deshalb auf Grund eingehender Versuche zuerst vor, chemisch reines Malachitgrün zu verwenden, dem zur Abschwächung seiner Wirkung auf Typhusbacillen chemisch reines Dextrin in abgemessener Menge hinzugesetzt werden sollte.

Die Herstellung dieses Malachitgrünagars nach LEUCHS, der sich im allgemeinen an die Vorschriften LÖFFLERS hält, geschieht in folgender Weise. In 100 ccm Bouillon (2 Liter Wasser auf 1 Pfund Rindfleisch) werden 0,5 g Kochsalz, 1 g chemisch reines Dextrin und 3 g Agar gelöst, der Dextrin-Bouillon-Agar für Lackmus neutralisiert. Hierzu werden weiter 0,5 ccm Normalsodalösung und 10 ccm einer 10-proz. Nutroselösung zugesetzt, das Ganze nochmals aufgekocht, filtriert, sterilisiert und zum Schlusse mit 1,6—1,8 ccm einer 0,1-proz. Lösung chemisch reinen Malachitgrüns (Malachitgrünkristalle extra Höchst) versetzt.

Ueber günstige Ergebnisse mit dem von LEUCHS modifizierten Malachitgrünagar berichten u. a. VIAL[226] und FÜRTH[221]. Auch Verfasser hat mit ihm gute Resultate gehabt. Neuerdings schlägt SCHINDLER[223] vor, chemisch reines Malachitgrün ohne Dextrin zu verwenden, da durch den reinen Farbstoff allein Wachstumsunterschiede der Typhusbacillenrassen nicht bedingt werden. Für Stuhluntersuchungen empfiehlt er bei schwach saurem Agar für das chemisch reine Malachitgrün eine Konzentration von 1:30000, bei neutralem von 1:50000.

Auch LÖFFLER[106] verwendet bei seinen neueren Nährböden chemisch reines Malachitgrün in Form des Chlorzinkdoppelsalzes (vgl. S. 747). Das chemisch reine Malachitgrün wirkt nach LÖFFLER etwa 6—7mal so stark bakterizid auf Coli als das dextrinhaltige Präparat 120.

Zur Vorkultur bzw. als Anreicherungsverfahren bei der Isolierung der Typhusbacillen aus dem Stuhl empfahlen den Malachitgrünagar zuerst LENTZ & TIETZ[224].

Die genannten Autoren verwandten ursprünglich Malachitgrün I Höchst. Auf 100 ccm des schwachsauren Agars wurde 1 ccm einer Lösung des Malachitgrüns 1:60 zugesetzt (Konzentration 1:6000). Die Typhusbacillen wachsen bei dieser Farbstoffkonzentration innerhalb 24 Stunden nur zu kleinen, mit bloßem Auge kaum sichtbaren, sandkorngroßen, hellen Kolonien aus, um erst nach 2 bis 4 Tagen große, den Agar gelb färbende Kolonien zu bilden. Die Paratyphusbacillen Typus B, bilden nach 16—20-stündigem Wachstum im Brutofen 2—3 mm im Durchmesser haltende, glasig durchscheinende, leicht milchig getrübte Kolonien, welche den Agar in ihrer Umgebung gelbfärben. Die Colibakterien wachsen als große, undurchsichtige, milchig getrübte Kolonien. Statt des Malachitgrüns I kann man selbstverständlich in entsprechender Konzentration ebensogut das chemisch reine Präparat bzw. den LEUCHSschen Agar benutzen.

Das Verfahren besteht darin, daß der zu untersuchende Stuhl je nach Bedarf mit physiologischer steriler Kochsalzlösung dünnflüssig verrieben wird. Von dieser Aufschwemmung werden zwei große Tropfen zunächst auf einer großen Malachitgrünplatte gut ausgestrichen und hiervon, ohne den Glas- bzw. Platinspatel abzubrennen, weitere Uebertragungen auf zwei große Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagarplatten vorgenommen. Statt dieses Nährbodens wird neuerdings zur Nachkultur vielfach die Anwendung des Endo- oder bei sehr keimreichen Stühlen auch des Brillantgrünpikrinsäureagars (vgl. S. 755) empfohlen. Urin wird zentrifugiert und in gleicher Weise verarbeitet. Finden sich nach 24 Stunden bei 37° auf den blauen bzw. Endo- usw.-Platten keine Typhusbacillen, so wird die grüne Platte mit etwa 8—10 ccm steriler NaCl-Lösung übergossen und etwa 2 Minuten ruhig stehen gelassen. Durch danach vorgenommenes leichtes Hin- und Herneigen der Platte und vorsichtiges Schwenken der Flüssigkeit lösen sich die Typhus- (und Paratyphus-) Kolonien auf, während sich die dickeren Colikolonien höchstens in toto ablösen (Jorns[227]). Von der Abschwemmungsflüssigkeit werden dann, nachdem sich dieselbe noch während einiger Minuten ruhigen Stehens abgesetzt hat (Platte auf die Kante gestellt), noch einmal 1—3 Oesen auf eine Serie Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar-Platten bzw. Endoagar usw. weiter übertragen. Die Untersuchung und Identifizierung der verdächtigen Kolonien findet in der üblichen Weise nach weiteren 16—20 Stunden statt.

Um das beim Abspülen der Grünplatten kaum zu umgehende Ueberimpfen von Colibakterien möglichst zu vermeiden, schlägt O. Mayer[228] neuerdings vor, die Platten nach der Aufbringung der Kochsalzlösung ruhig 5 Minuten stehen zu lassen und dann aus der Flüssigkeit 1 Oese auf Drigalski- bzw. Endoplatten zu übertragen. Hierdurch will er günstigere Resultate erzielt haben.

Das Verfahren von Lentz & Tietz bedeutet nach dem fast einstimmigen Urteil aller Untersucher eine wesentliche Verbesserung gegenüber dem einfachen Plattenverfahren (Endo und v. Drigalski-Conradi). Wenn auch naturgemäß bei dieser Methode von einer absoluten Anreicherung der Typhusbacillen nicht die Rede sein kann, da zweifellos nicht einmal alle auf die Malachitgrünplatte gebrachten Typhusbakterien auskeimen, so scheint doch mittels der Malachitgrünplattenvorkultur das zahlenmäßige Verhältnis der in dem zu untersuchenden Stuhle vorhandenen Coli- und Typhusbacillen durch die Zurückdrängung der ersteren sowie vielfach der anderen Begleitbakterien derartig zugunsten der Typhusbacillen verschoben zu werden, daß in der Tat eine relative Anreicherung stattfindet. Besonders wird es sich naturgemäß für bakterienreiche Stühle eignen, in denen die Typhusbacillen selbst in nicht zu geringer Anzahl vorhanden sind. Dagegen wird es bei Stühlen, die relativ arm an Typhusbacillen sind, leicht einmal versagen, da die wenigen durch das Malachitgrün sicher ebenfalls geschwächten Typhusbacillen auch bei der Uebertragung auf die sekundären Platten oft nachher nicht mehr auswachsen. Die Autoren selbst hatten mit dem Verfahren gegenüber der einfachen v. Drigalski-Conradischen Methode bei Untersuchung auf Typhusbacillen eine Verbesserung der Resultate um etwa 25 Proz. Für den Nachweis von Paratyphusbacillen Typus B gestalten sich die Ergebnisse noch erheblich günstiger (70,11 Proz.). Ebenfalls günstige Resultate hatten mit dem Malachitgrünverfahren Neisser[229], Jorns[227], Klinger[183], Reischauer[176], Sobernheim[230], Simon[179], Gaehtgens & Brückner[190], G. Mayer[174], Nowack[220], Schumacher[231], Schuster[182], Vial[226], Neumann[220], Wolf[232], v. Wunschheim & Ballner[207], Fischer[233], O. Mayer[228] und andere. Friedel[230] hatte zunächst mit Typhusbacillen keine günstigen Erfolge, die sich indessen später erheblich gebessert haben (zit. nach Lentz und Tietz[39]).

Wenn auch das Malachitgrünverfahren von Lentz & Tietz gegenüber dem einfachen Plattenverfahren den Nachteil hat — welchen

es übrigens mit allen Anreicherungsverfahren für Typhus mittels einer Vorkultur teilt — die Diagnose um ungefähr 24 Stunden zu verzögern, so wird dieser Nachteil durch die Vorzüge, die es den älteren Methoden des einfachen Plattenausstriches gegenüber nach übereinstimmendem Urteil bietet, doch so reichlich aufgewogen, daß die günstige Aufnahme, welche es allseitig gefunden hat, hierdurch hinreichend erklärt wird. Um mit Malachitgrünnährböden gute Erfolge zu erzielen, kommt es nach den Erfahrungen des Verf. hauptsächlich auf zwei Punkte an. Erstens muß die Reaktion des Nährbodens richtig eingestellt sein. Es empfiehlt sich hier als Reaktionsoptimum für Typhusbacillen der von KLINGER angegebene Alkalitätsgrad von 1 Proz. Normalkalilauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkt bzw. bei Neutralisation mit Soda die von LEUCHS[225] angegebene Grenze. Von einigen Autoren wird für die Neutralisierung des Malachitgrünagars grundsätzlich Sodalösung empfohlen, da diese weniger leicht die Säure des Farbstoffes bindet als Natron- bzw. Kalilauge. Durch Bindung der Säure wird nämlich das Malachitgrün in eine nicht mehr Coli hemmende Leukobase verwandelt, und der Nährboden daher unbrauchbar. Um diesem Uebelstande vorzubeugen, empfiehlt es sich, immer kleine abgemessene Mengen des richtig alkalisierten Agars vorrätig zu halten und diesem im Bedarfsfalle frisch bereitete Farbstofflösung beizufügen. Zweitens ist es empfehlenswert, ein chemisch reines Malachitgrünpräparat zu benutzen und die optimale Konzentration, bei welcher Coli zurückgehalten, Typhusbacillen aber im Wachstum noch nicht geschädigt werden, an gut wachsenden Kontrollkulturen jedesmal den Agar bei Verwendung eines neuen noch nicht benutzten Malachitgrünpräparates selbst zu erproben. Hingewiesen sei auch darauf, daß Lösungen von Malachitgrün sich nicht unverändert halten, sondern gewöhnlich mit der Zeit an bakterizider Wirksamkeit zunehmen. Bei einer Reaktion des Agars von 1-proz. Normalnatronlauge unter dem Phenolphthaleinpunkt empfiehlt sich ein Zusatz von 0,55 Proz. einer 0,5-proz. alkoholischen Lösung von Malachitgrün krist. extra (GAEHTGENS & BRÜCKNER[190]). Auch dem Verf. hat sich diese Konzentration gut bewährt. Hingewiesen sei ferner auch noch darauf, daß nach verschiedenen Beobachtungen die Agglutinabilität der Typhusbacillen auf dem Malachitgrünagar zuweilen etwas herabgesetzt ist.

Gute Ergebnisse, die ungefähr den mit dem LENTZ-TIETZschen Verfahren erzielten Resultaten entsprechen, will ferner REISCHAUER[176] mit einem 3-proz. Koffeinagar gehabt haben, dem er Kristallviolett 1 : 100000 zusetzte. Der Nährboden wird ebenso wie der Malachitgrünagar als Vorkultur angewandt. Erfahrungen von anderer Seite über dieses Verfahren liegen bisher, soweit bekannt, noch nicht vor

Seinen Malachitgrünagar hat dann LÖFFLER[106] später nach vielen Vorversuchen dahin modifiziert, daß er ihm, um ein besseres Wachstum der Typhusbacillen zu erzielen, einen Zusatz von Nutrose und Galle gab und ferner das chemisch reine Malachitgrün verwendete.

Der Malachitgrüngallenagar besteht aus 1 Proz. Nutrose enthaltenden Bouillon agar, dem 3 Proz. Rindergalle und 1,9 Proz. einer 0,2-proz. Lösung von Malachit grün krist. chem. rein Chlorzinkdoppelsalz zugesetzt sind.

Auf dem Bouillonnutrosemalachitgrünagar erscheinen Typhuskolonien zart durchscheinend, während Bact. coli dicke, weißlich trübe Kolonien bildet. Ueber gute Erfolge mit diesem Nährboden be-

richten Werbitzki[200] und Müller[234]. Ersterer allerdings in Verbindung mit dem Lentz-Tietzschen Verfahren, letzterer empfiehlt statt der ungleichmäßig beschaffenen Rindergalle einen Zusatz von Natrium taurocholicum. Letzteres gewährleistet einen stets gleichmäßig zusammengesetzten Nährboden und ist leichter erhältlich als die Galle.

In dem Bestreben, den Malachitgrünnährboden für die praktische Faecesuntersuchung immer noch brauchbarer zu gestalten, hat Löffler[107] dann schließlich unter Mitarbeit von Walter, Dibbelt & Wehrlin einen Nährboden konstruiert, dem er außer Malachitgrün noch „Safranin rein Dr. Grübler“ und „Reinblau doppelt konzentriert Höchst“ zusetzt.

Die genauere Vorschrift für die Herstellung ist folgende (Schuster[182]): $2^1/_2$ Pfund zerkleinertes Rindfleisch werden mit 5 l Wasser angesetzt und 1 Stunde in einem Aluminiumtopf gekocht, filtriert, das Filtrat wird auf 5 l aufgefüllt. In diesen 5 l Bouillon werden 150 g feinsten Stangenagars durch Kochen gelöst. Nun wird mit gesättigter Sodalösung neutralisiert, bis blaues Lackmuspapier dunkelviolett erscheint. Rotes Papier wird dann schwach gebläut.

Nach dem Neutralisieren wird nochmals aufgekocht. Zu dem heißen Agar werden 50 g Nutrose, die in 500 ccm etwa 70° warmen Wassers langsam eingequirlt wurden, hinzugesetzt. Der Nährboden wird nun nochmals aufgekocht und in $^1/_2$ Literkolben aus Jenenser Glas abgefüllt. In den Kolben wird der Agar an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 2 Stunden im Dampftopf gekocht und nach dem Flüssigwerden jedesmal tüchtig umgeschüttelt. Hierauf läßt man ihn im Dampftopf erkalten. Es bildet sich ein Bodensatz, über dem sich der ziemlich klare Agar gut absetzt. Der Agar muß einen hellen gelblich-weißen Farbenton haben, er darf beim Kochen nicht zu braun geworden sein, da sonst der Alkalizusatz zu hoch gewesen ist.

Zum Gebrauch wird der Agar verflüssigt und abgegossen. Zu 100 ccm Agar werden, nachdem er auf 45° abgekühlt ist, hinzugesetzt:

1) 3 ccm durch Kochen sterilisierter filtrierter Rindergalle,

2) 1 ccm einer 0,2-proz. sterilisierten wässerigen Lösung von „Safranin rein Dr. Grübler“.

3) 3 ccm einer 1-proz. sterilisierten wässerigen Lösung von „Reinblau doppelt konzentriert“ (Höchst),

4) 2—4 ccm einer 0,2-proz. sterilisierten wässerigen Lösung von Malachitgrün Chlorzinkdoppelsalz.

Nach gutem Vermischen wird der Agar in Schalen gegossen. Die fertigen Platten sind blau, im durchfallenden Licht besitzen sie einen leicht bläulich violetten Farbenton. Von dem zu untersuchenden dünnen oder mit Leitungswasser verdünnten Stuhl wird ein Tropfen mit einer Glaskapillare auf die Platte gebracht und dann mittels Glasspatel auf 2—3 Platten verteilt.

Auf dem Malachitgrün-Reinblau-Safraninagar wächst Bacterium coli in roten bzw. rötlichen, der Typhusbacillus in blauen Kolonien. Namentlich bei durchfallendem Licht hat der Agar in der Umgebung der Colikolonien dieselbe rötliche Färbung wie diese selbst. Die Typhuskolonien sind zart, ganz flach, pyramidal mit welligem Rand und besitzen einen höchst charakteristischen eigenartigen Metallglanz. Sie lassen sich deshalb leicht und sicher mit bloßem Auge von den dicken, saftigen rundlichen Colikolonien unterscheiden. Der Paratyphusbacillus Typus B wächst ganz ähnlich wie Typhus, Paratyphus A rund, glashell, durchsichtig, bläulich, ohne Metallglanz. Die Bakterien der Enteritis-Gärtnergruppe wachsen ähnlich wie Coli in runden saftigen roten Kolonien. Die Angaben von Löffler wurden voll bestätigt von Schuster[182], der besonders auch noch die einfache Herstellungsweise und den niedrigen Preis des Nähr-

bodens im Vergleich zu anderen (DRIGALSKI-CONRADI) hervorhebt. In der Praxis gute Dienste leistete der neue Löffler-Nährboden PACHNIO & SCHUSTER[235]. SCHRÖDER[696] bemerkte auf dem Reinblau-Saffraninagar zwar eine starke Hemmung der Begleitbakterien. Das Wachstum der Typhusbacillen war aber nicht immer sehr charakteristisch und ihre Agglutinabilität zuweilen stark beeinträchtigt.

Der LÖFFLERsche Gallengrünagar ist weiterhin von PADLEWSKI[236] durch Zusatz von Milchzucker und eines Reduktionsmittels modifiziert worden zur besseren Sichtbarmachung der Farbunterschiede zwischen Coli und Typhus.

Der Padlewski-Agar wird in folgender Weise hergestellt: Zu 3 Proz. Fleischwasseragar mit 2 Proz. Pepton, Reaktion schwach alkalisch, fügt man 1 Proz. chemisch reinen Milchzucker und 3 Proz. natürliche Rindergalle. Der Agar wird zu 100 ccm abgefüllt und 3 Tage je $^1/_2$ Stunde in Dampf sterilisiert. Sodann bereitet man a) eine 1-proz. wässerige Lösung von Malachitgrün krist. chem. rein, b) eine 10-proz. wässerige Lösung von schwefligsaurem Natrium (Na_2SO_3). Zu je 100 ccm des Agars werden nun beigefügt: 0,5 ccm der Lösung a und 0,75—1,0 ccm der Lösung b sowie außerdem noch 0,5 ccm sterilisierte Rindergalle. Die Mischung muß von schwach grüner Farbe sein. Nach dem Erstarren und Abkühlen sollen die Platten völlig klar, von gewöhnlicher gelblicher Farbe, ohne grüne Farbentönung sein. Der nachträgliche nochmalige Gallenzusatz soll nach PADLEWSKI jegliche Ausflockung in dem fertigen Nährboden verhindern.

Das Prinzip des Nährbodens ist das gleiche wie beim MARPMANNschen[74] Malachitgrün- und beim ENDOschen Fuchsinagar. Bakterien, die Milchzucker unter Säurebildung zerlegen, färben durch Oxydation das reduzierte Malachitgrün wieder grün. Der Gallenzusatz soll noch besonders das Wachstum der Typhusbacillen begünstigen. Bacterium coli wächst auf dem Padlewski-Agar in grünen undurchsichtigen, großen, runden, der Typhusbacillus dagegen in zuerst farblosen, später schön goldig-gelben, kleineren, durchsichtigen, leicht irisierenden Kolonien. Bei schwacher Vergrößerung zeigen die Typhuskolonien sich fein gekörnt, mit gekerbten Rändern und feinen Furchen. Paratyphus B wächst wie Typhus, jedoch sind die Kolonien etwas größer und weniger zart. Die Urteile über die Leistungsfähigkeit des Padlewski-Agars lauten im allgemeinen günstig. GAEHTGENS & BRÜCKNER[190] halten ihm zwar dem Endo-Agar nicht für gleichwertig, jedoch biete er wegen der geringeren Farbstoffdiffusion und stärkeren Hemmung der Begleitbakterien andererseits mancherlei Vorteile. Sehr anerkennend sprechen sich aus GRIMM[237], MEGELE[238], KATHE & BLASIUS[191], SCHUSTER[182], WERBITZKI[220]. Besonders wird die leichte Erkennbarkeit der Coli- und Typhuskolonien hervorgehoben, was Verfasser aus eigener Anschauung bestätigen kann. Trotz dieser mannigfachen Vorgänge bleibt indes, das ist nach den bisherigen Beobachtungen ebensowenig zweifelhaft, der Padlewski-Agar in seiner Leistungsfähigkeit z. B. hinter dem LENTZ-TIETZschen Anreicherungsverfahren nicht unwesentlich zurück.

Einen Säurefuchsinagar mit Malachitgrünzusatz, der im Grunde genommen ebenfalls auf demselben Prinzip wie der Endo-Agar beruht (vgl. auch die Nährböden von MANKOWSKI[76] und ROMOND[62]), haben E. & A. KINDBORG[205] für die Züchtung des Typhusbacillus aus dem Stuhl etc. angegeben. Säurefuchsin wird durch Typhus-Paratyphusbakterien, überhaupt Alkalibildner, entfärbt, auch Coli entfärbt es. Diese Entfärbung wird jedoch bei Milchzuckerzusatz durch die Säurebildung der Colikolonien aufgehoben. Die Wachstumsunterschiede sind

daher die gleichen wie auf dem Endo-Agar. Um auch Fäulnisbakterien zurückzuhalten, erfolgt noch ein Zusatz von Malachitgrün.

Zu schwach alkalischem Agar werden 5 Proz. chemisch reiner Milchzucker, dann zu je 100 ccm Agar 5 ccm einer gesättigten wässerigen Säurefuchsinlösung (Grübler), ferner Malachitgrün Ia 1 : 3000 zugesetzt.

Doepner[206] fand bei der Nachprüfung des Verfahrens verschieden schnelle Entfärbung durch die einzelnen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe. Auch Proteus, Pyocyaneus sowie eine Anzahl anderer Bakterien bewirkten Entfärbung des Agars. Immerhin war die Anzahl der farblos wachsenden Bakterien geringer als auf Endo-Agar. Ein weiterer Vorzug diesem gegenüber besteht nach Doepner in der Lichtunempfindlichkeit des Säurefuchsinagars. Auch bei ihm schreitet, wie beim Endo-Agar, die Farbreaktion auf die Umgebung der säurebildenden Kolonien fort und kann vereinzelte Typhuskolonien verdecken. Im allgemeinen spricht sich Doepner über den Kindborgschen Agar recht günstig aus. Durchaus ablehnend verhalten sich dagegen Werbitzki[200], Grimm[237], sowie besonders v. Wunschheim & Ballner[207], die ihn an Typhusstühlen vergleichsweise mit dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar prüften. Sie fanden auf dem Kindborg-Agar öfter helle Kolonien, die weder Typhus- noch Paratyphusbakterien waren, während auf dem v. Drigalski-Conradi-Agar nur rote Kolonien erschienen. Ferner war die Zahl der auf der Kindborg-Platte farblos wachsenden Bakterien bedeutend größer als die auf dem Drigalski-Agar blau wachsenden, die nicht Typhus- oder Paratyphuskolonien waren. Die Urteile über den Kindborg-Agar lauten also im allgemeinen nicht empfehlenswert.

Einen weiteren mit Chinablau kombinierten Malachitgrünagar empfiehlt neuerdings Bitter[248].

Zu 1 Liter Fleischwasser werden 7 ccm Normalsalzsäure und 30 g zerschnittener Stangenagar gefügt, das Ganze wird $^3/_4$ Stunden im Dampftopf bei 100° gehalten. Danach setzt man 1 Proz. Pepton Witte, $^1/_2$ Proz. NaCl und 2 Proz. Milchzucker hinzu, läßt einige Minuten aufkochen und neutralisiert gegen Lackmus mit Normalnatronlauge. Zu je 100 ccm dieses Gemisches setzt man 8 Tropfen einer gesättigten wässerigen (etwa 12-proz.) Lösung von Chinablau Höchst und 2,5 ccm einer 0,1-proz. Lösung von Malachitgrün extra krist. chem. rein Höchst. Der fertige Nährboden wird nochmals 10 Minuten im Dampf sterilisiert und zu nicht zu dicken Platten gegossen.

Bact. coli wird auf diesem Nährboden etwas weniger zurückgehalten als auf dem ursprünglichen Löfflerschen Malachitgrünagar und bildet lebhaft blaue Kolonien. Typhus- und Paratyphusbacillen wachsen in farblosen durchscheinenden Kolonien. Proteus und Pyocyaneus wachsen ebenfalls farblos, sollen jedoch bei einiger Uebung wegen ihrer geringeren Durchsichtigkeit leicht von Typhuskolonien zu unterscheiden sein. Paratyphuskolonien bilden nach 48 Stunden bei Zimmertemperatur einen erhabenen wallartigen Rand. Urteile über den Bitterschen Nährboden liegen von anderer Seite, soweit bekannt, noch nicht vor.

Bei der Besprechung der Malachitgrünnährböden bleibt schließlich noch zu erwähnen, daß andere Kombinationen dieses Farbstoffes, z. B. mit Lackmus in Gestalt eines mit Lackmusmilchzuckerlösung versetzten Malachitgrünagars oder eines Lackmusmilchzuckeragars, dem Malachitgrün zugesetzt wurde, bisher noch keine günstigen Ergebnisse geliefert hat (Fürth[240], Reischauer[176], Peabody & Pratt[241]).

Eine Malachitgrünbouillon zur Vorkultur empfehlen schließlich Peabody & Pratt[241]. Die Flüssigkeit soll eine Reaktion von 0,5 Proz. Normalsäure besitzen, Typhusbacillen verfärben den Nährboden unter Trübung blau, Coli läßt ihn grün, ohne merkliches Wachstum.

Ein ähnliches Verfahren gibt E. A. Klein[242] an, der außerdem der Anreicherungsflüssigkeit noch taurocholsaures Natrium hinzusetzt. Allzu günstige Ergebnisse darf man von solchen flüssigen Malachitgrünlösungen für die Vorkultur der Typhusbacillen hinsichtlich der Anreicherung wohl nicht erwarten. Leuchs[243], der das gleiche Ziel unter Benutzung von Malachitgrün, Kristallviolett und Koffein erstrebte, konnte in sehr eingehenden experimentellen Untersuchungen feststellen, daß eine Entwickelung der Typhusbacillen unter dem Einflusse dieser Stoffe nur stattfindet, wenn die Anzahl der eingesäten Typhuskeime nicht unter eine bestimmte Grenze herabgeht. Der einzige Körper, der Typhusbacillen noch zur Entwickelung kommen ließ, wenn das Wachstum von Coli ausblieb, war das glyzerinphosphorsaure Natron 5:100 und namentlich mit einem Zusatz von Glyzerinphosphorsäure 3,8:100. Aber auch hier fand nur eine Vermehrung der Typhusbacillen statt, wenn sie nicht in zu geringer Menge vorhanden waren. Kombinationen dieses Körpers mit Malachitgrün, Kristallviolett und Koffein führten zu keinem Ergebnis.

Nach den guten Ergebnissen, welche das Kristallviolett und Malachitgrün im allgemeinen zu verzeichnen gehabt hatten, lag es nahe, auch noch andere Anilinfarbstoffe auf ihre wachstumshemmende Wirksamkeit gegenüber den Begleitbakterien des Typhusbacillus im Stuhl zu prüfen. Bei der Erprobung von über 400 solcher Farbstoffe fand zunächst Conradi[244] in dem Brillantgrün ein geeignetes Mittel, und zwar in der Kombination mit Pikrinsäure.

Der Brillantgrün-Pikrinsäureagar wird nach der Vorschrift des Autors folgendermaßen bereitet: Zu 900 ccm Wasser kommen 30 g Fadenagar und 20 g Liebigs Fleischextrakt. Nach Sterilisation und Filtration werden 100 ccm einer 10-proz. Witte-Peptonlösung hinzugesetzt. Die Reaktion des Agars wird dann auf einen Säuregrad von 3 Proz. Normalnatronlauge gegenüber dem Phenolphthaleinneutralpunkt eingestellt, d. h. der Agar bleibt so weit sauer, daß zur Neutralisierung von 100 ccm Agar bis zum Phenolphthaleinneutralpunkt noch 3 ccm Normalnatronlauge erforderlich bleiben. Zu 1,5 Liter Agar werden dann zum Gebrauch je 10 ccm einer 0,1-proz. wässerigen Lösung von Brillantgrün extra rein Höchst Grübler und einer 1-proz. wässerigen Lösung von Pikrinsäure ohne weitere Sterilisierung hinzugegeben, und der Nährboden in große Doppelschalen ausgegossen.

Nach 18—20 Stunden bei 37° bilden Typhus- und Paratyphusbacillen etwa 2—3 mm große, hellgrüne, durchsichtige Kolonien mit körniger hellglänzender Struktur. Paratyphusbacillen sind oft durch eine ganz besondere Größe der Kolonien ausgezeichnet und haben einen gelblichen Farbenton. Colibacillen bleiben im Wachstum fast vollständig zurück. Nur gewisse Proteus-, Pyocyaneus- und Alcaligenesarten wachsen, lassen sich aber bei einiger Uebung von Typhus- und Paratyphuskolonien leicht unterscheiden. Bacterium coli wächst in größeren und weniger durchsichtigen Kolonien wie der Typhusbacillus. Ihr Aussehen kann indes manchmal dem der Typhuskolonien recht ähnlich sein, nur erscheinen sie im allgemeinen etwas großkörniger und nicht so flach (Schuster[182]). Conradi selbst hat seinen Nährboden an einem großen Material mit gutem Erfolg erprobt.

Die Beurteilung des Conradischen Nährbodens von anderer Seite ist mit einigen Einschränkungen im allgemeinen günstig. Schuster[182] und Kypke-Burchhardi[245] bestätigten im großen und ganzen die Angaben Conradis. Letzterer hebt jedoch hervor, daß die Ausbeute an auf den Nährboden aufgebrachten Typhusbacillen quantitativ nicht

größer gewesen sei als auf dem Drigalski-Conradi-Agar. Grimm[237], sowie Kathe & Blasius[191], deren Urteil ebenfalls im ganzen günstig lautet, fanden, daß nicht alle Colistämme gehemmt wurden. Ebenso wie Schuster[182], Kypke-Burchhardi[245], Schumacher[231] und Grimm[237] heben sie hervor, daß Proteus- und Bacillus faecalis alcaligenes recht üppig, unter Umständen sogar noch besser als Typhus- und Paratyphusbacillen gedeihen können. Küster[172] gibt an, mit dem Conradischen Nährboden schlechtere Resultate erzielt zu haben als mit dem alten Drigalski-Conradi-Agar. Beim direkten Nachweis hatten Gaehtgens & Brückner[190] ferner mit dem Brillantgrünagar nur verhältnismäßig selten positive Resultate, während er zur Vorkultur erfolgreicher zu verwenden war. Schröder[696] hält ihn wegen des wenig charakteristischen Aussehens der Typhuskolonien für nicht besonders zur praktischen Untersuchung geeignet. Schuster[182] bemerkte zuweilen bei der orientierenden Agglutination der Typhusbacillen eine leichte Verzögerung, die jedoch nie erheblich störend wirkte. Das Urteil über den Conradi-Agar läßt sich dahin zusammenfassen, daß er bei colireichen Stühlen eine günstige relative Anreicherung der Typhus- bzw. Paratyphusbacillen gestattet. Herrschen dagegen Fäulniskeime vor, so kann leicht eine Ueberwucherung der Typhuskeime und damit eine Erschwerung ihres Nachweises eintreten. Gegen die Malachitgrünvorkultur nach Lentz-Tietz steht das Conradische Verfahren ebenso wie z. B. der Padlewski-Agar an Leistungsfähigkeit zurück.

Als weiteren Anilinfarbstoff für Typhusnährböden hat ferner Werbitzki[246] das Chinagrün Bayer vorgeschlagen.

Die Zusammensetzung des Nährbodens ist folgende: 1 Liter Fleischwasser wird mit 3 Proz. Agar, 1 Proz. Pepton und 0,5 Proz. Kochsalz versetzt. Die Reaktion soll 1,3 Proz. Normalnatronlauge unter dem Phenolphthaleinpunkt betragen. Der filtrierte und sterilisierte Agar wird zu 100 ccm in Kölbchen abgefüllt. Zu 100 ccm des auf 50—60° abgekühlten Agars werden 1,4—1,5 ccm einer sterilisierten 0,2-proz. Chinagrünlösung hinzugesetzt. Die Chinagrünplatten werden als Vorkultur benutzt, wie das Malachitgrün beim Lentz-Tietzschen Verfahren.

Werbitzki betont bereits selbst, daß die verschiedenen Typhus- und Colistämme dem Farbstoff gegenüber verschieden widerstandsfähig sind. Andererseits fand Schuster[182], daß manche Typhusstämme ebenso wie dies von Malachitgrün beobachtet wurde, auch vom Chinagrün stark gehemmt wurden. Einzelne Typhusrassen zeigten sogar fast gar kein Wachstum. Vergleichende Untersuchungen, die er mit von Drigalski-Conradi-Agar direkt und dem Werbitzkischen Nährboden als Vorkultur nach Lentz-Tietz anstellte, hatten für letzteren ein ungünstiges Ergebnis. Zu demselben Urteil kommen Gaehtgens & Brückner[190]. Nur Mc Weeney[247] spricht sich günstiger aus, ebenso Schröder[696]. Letzterer hält besonders den Chinagrünagar als Vorkultur dem Brillantgrünpikrinsäureagar für überlegen und empfiehlt für Stuhluntersuchungen in der Praxis namentlich die Kombination Chinagrün-Endo-Reinblauagar. Nach dem allgemeinen Urteil scheint also, soweit sich bisher übersehen läßt, das Chinagrün nicht gerade berufen zu sein, das Malachitgrün zu verdrängen.

Das Hauptprinzip der bisher zuletzt besprochenen Nährböden bestand in colihemmenden Zusätzen, während die anderen Begleitbakterien, wie Proteus usw. meist recht gut auf ihnen gedeihen.

MANDELBAUM[249] gibt nun an, in der Rosolsäure einen Körper gefunden zu haben, der das Wachstum sämtlicher Begleitbakterien mit Ausnahme derjenigen der Typhus-Coli-Gruppe und des Bacillus pyocyaneus sicher zurückhält.

Eine genauere Vorschrift für die Herstellung findet sich in der Originalarbeit nicht. „Zu 10 ccm des gewöhnlichen Agars bringt man nach Bedarf Traubenzucker, Milchzucker, Glyzerin etc.; dazu fügt man nun 0,3 ccm einer 1-proz. alkoholischen Rosolsäure.“

MANDELBAUM benutzt seine Rosolsäurenährböden zur Differenzierung seiner sog. Metatyphusbacillen vom eigentlichen Typhusbacillus (s. später). Für die Isolierung aus Faeces bzw. Bakteriengemischen würde sich nur der Rosolsäuremilchzuckeragar eignen, auf dem Coli gelb, Typhus dagegen rot wächst. STAHR[250] benutzte diese Methode, indem er dem Agar 1 Proz. Milchzucker und 3 Proz. einer 1-proz. alkoholischen Lösung bester Rosolsäure hinzusetzte. Er fand hierbei eine sehr weitgehende gelbe Hofbildung in der Umgebung der Colikolonien, welche z. B. die rote Zone auf dem Drigalski-Conradi-Agar an Ausdehnung erheblich übertrifft. Hierdurch wird die Auffindung der Typhuskolonien bedeutend erschwert. Von anderer Seite liegt eine Nachprüfung für Faecesuntersuchung, soweit bekannt, noch nicht vor.

Zusammenfassende Uebersicht über den bakteriologischen Nachweis des Typhusbacillus in den Stuhlentleerungen.

Die außerordentlich große Zahl der oben angeführten Verfahren bzw. Nährböden zum Nachweis des Typhusbacillus aus den Faeces spricht schon allein für die Schwierigkeiten, mit denen dieser Nachweis unter Umständen verknüpft sein kann. Die rastlosen Bemühungen zahlreicher namhafter Forscher haben, darüber darf man sich keiner Täuschung hingeben, auch heute noch nicht zu einem allseitig befriedigenden und in jeder Beziehung für den Typhusnachweis im Bakteriengemisch des Stuhles brauchbaren Nährböden geführt. Die Gründe hierfür sind leicht ersichtlich.

Der weitaus wichtigste Umstand hierbei, welchen wir bei der Beurteilung der Leistungsfähigkeit jeder diesbezüglichen Untersuchungsmethode wohl berücksichtigen müssen, ist der, daß jeder derselben eine natürliche Grenze dadurch gesteckt wird, daß wir nur imstande sind, jedesmal im Verhältnis zur Gesamtmenge des Stuhles außerordentlich geringe Mengen des letzteren zur Untersuchung zu verarbeiten. Auf der Höhe der Krankheit und bei flüssigen Stühlen werden ja häufig genügend Bacillen für einen sicheren kulturellen Nachweis vorhanden sein, dagegen muß die Wahrscheinlichkeit sehr gering werden, bei ungleichmäßiger Verteilung von in nur geringen Mengen vorhandenen Typhusbacillen in den Faeces, besonders bei festen Stühlen oder bei Rekonvaleszenten, gerade in der einen oder den wenigen untersuchten Oesen Material die gesuchten Infektionserreger zu erhalten (vgl. auch O. MAYER[228]). Diese Verhältnisse werden sich erst dann prinzipiell ändern, wenn wir für den kulturellen Nachweis der Typhusbacillen ein wirkliches Anreicherungsverfahren besitzen, wie z. B. für die Choleravibrionen in der Peptonmethode, d. h. ein Verfahren, welche eine wirkliche Vermehrung der Typhusbacillen in der Vorkultur bei Verarbeitung

größerer Mengen Untersuchungsmaterials gestattet. Eine solche Methode steht uns leider heute noch nicht zu Gebote. Dieselben Ueberlegungen müssen aber auch zu der Erkenntnis führen, daß allen vergleichenden Untersuchungen über einzelne Methoden zum Nachweis von Typhusbacillen im Stuhle aus denselben Gründen nur ein relativer Wert zugesprochen werden kann. Es ist aus diesem Grunde davon abgesehen worden, bei der Besprechung der einzelnen Verfahren solche sich in der Literatur häufiger findenden Vergleichszahlen wiederzugeben. Sind in zu Versuchszwecken künstlich hergestellten Typhusstühlen die Typhusbacillen, noch dazu meistens in sehr großer Menge gleichmäßig verteilt, dann weichen diese Verhältnisse wieder außerordentlich von den natürlichen Versuchsbedingungen ab und gestatten schon aus diesem Grunde keine bindenden Schlüsse für den schließlichen Vergleichswert der geprüften Verfahren. Wir werden uns daher aber auch bei der Beurteilung des Untersuchungsbefundes typhusverdächtiger Stuhlproben von vornherein darüber klar sein müssen, daß bei den heutigen Methoden immer noch der ein- oder selbst mehrmalige negative Ausfall der bakteriologischen Untersuchung das Vorhandensein der Krankheit trotzdem nicht mit absoluter Sicherheit ausschließt.

Die Bestrebungen, wenigstens ein relatives Anreicherungsverfahren auszuarbeiten, gingen, wie oben ausgeführt, in der Regel darauf aus, durch Zusätze zum Nährboden die Begleitbakterien des Typhusbacillus auf den Nährbodenplatten zurückzudrängen oder schon in der Anreicherungskultur diese Wachstumshemmung zu erzielen. So richtig dieser Grundgedanke an sich ist, so hat sich doch mit größter Sicherheit im Verfolg dieser Bestrebungen herausgestellt, daß alle diese hemmenden Mittel, seien es nun Farbstoffe oder andere chemische Stoffe, den Typhusbacillus ohne Ausnahme ebenfalls, ja unter Umständen noch in höherem Grade schädigen als die Begleitbakterien. Diese Tatsache gewinnt noch an Bedeutung, wenn man sich vergegenwärtigt, daß es überhaupt auch unter günstigen Verhältnissen bei künstlicher Einsaat nur möglich ist, die Typhusbacillen noch aus dem Bakteriengemisch des Stuhles zu isolieren, wenn ihr Verhältnis zu den Begleitbakterien nicht kleiner wurde als 1:300 (Ficker & Hoffmann[208]). Bei an Typhusbacillen armen Stühlen werden also die Begleitbakterien hemmende Zusätze zuweilen auch den Typhusnachweis vereiteln können. Komplizierter werden die Verhältnisse noch dadurch, daß zugleich die hemmenden Stoffe sowohl verschiedene Coli- als auch Typhusbacillenstämme oft durchaus in verschiedener Weise beeinflussen.

Mit der Farbreaktion zur besseren Kenntlichmachung der Typhusbacillen steht es ähnlich ungünstig. Die für den Typhusbacillus gegenüber dem Bact. coli auftretenden Unterschiede kommen mit geringen Ausnahmen auch den anderen, ebenso wie den Typhusbacillus alkalibildenden Begleitbakterien zugute.

Wenn man sich alle diese Schwierigkeiten genügend klar macht, dann wird man zu dem Ergebnis geführt, daß es für jede einzelne Methode eine natürliche, bestimmte, unter den heutigen Verhältnissen leider noch ziemlich enge Grenze ihrer Leistungsfähigkeit gibt, die man kennen muß. Um unnötige Fehlschläge zu vermeiden, soll man sich daher bei seinen Untersuchungen nicht auf ein bestimmtes Verfahren festlegen. Man soll vielmehr, was ja eine ganz natürliche

Forderung bedeutet, das Gute der einzelnen Methoden nach Möglichkeit auszunützen sich bemühen. Den Anfang hierzu haben mit gutem Erfolge LENTZ & TIETZ mit ihrer kombinierten Methode gemacht. Heute geht man in den meisten Laboratorien noch weiter, indem man verschiedene gut erprobte Verfahren bei jeder zu untersuchenden Faecesprobe nebeneinander anwendet. Als solche Kombinationen werden außer dem LENTZ-TIETZschen Verfahren, das anerkanntermaßen immer noch die besten Resultate gibt, z. B. empfohlen die gleichzeitige Verarbeitung des Materials auf dem neuen Löffler-Safranin-Reinblau und dem Brillantgrün- (SCHUSTER[182]), von anderer Seite der Brillantgrün- und der Padlewski-Platte (GRIMM[237]). Wenn ein gut eingeübter und sorgfältig arbeitender Untersucher auf diese Weise die Vorteile der einzelnen Verfahren auszunützen versteht, ohne daß er ihre speziellen Schwächen, die jedem von ihnen anhaften, übersieht, so wird er auch mit den heutigen Hilfsmitteln, wenn auch nicht stets, so doch meistens zur richtigen Diagnose kommen. Man soll aber trotzdem bei dem heute Erreichten nicht stehen bleiben. Der Typhusbacillennachweis in den Stuhlentleerungen hat zwar infolge der ausgezeichneten Erfolge der Blutkultur (s. später) heute viel an diagnostischem Wert verloren, weil letztere den Nachweis der Bacillen im allgemeinen sehr viel schneller gestattet als die Untersuchung der Entleerungen. Dennoch haben aber die Stuhl- bzw. Urinuntersuchungen auch heute noch eine außerordentliche Bedeutung in epidemiologisch-prophylaktischer Beziehung. Schon aus diesem Grunde muß es das weitere Bestreben der Forscher sein, auch für den Typhusbacillus möglichst bald ein elektives Züchtungsverfahren zu finden, wie wir es für den Choleravibrio schon lange Zeit besitzen.

2. Nachweis der Typhusbacillen im zirkulierenden Blut.

In diagnostischer Beziehung wird heute nach übereinstimmendem Urteil beim Abdominaltyphus die möglichst frühzeitige Untersuchung des zirkulierenden Blutes auf Typhusbacillen von keiner anderen Methode des Nachweises der letzteren bei dem erkrankten Menschen an Sicherheit übertroffen. Nachdem zuerst KÜHNAU[256] wohl wegen der damals noch mangelhaften Untersuchungstechnik weniger gute Ergebnisse bei der Blutzüchtung des Typhusbacillus gehabt hatte, haben dann die neueren exakten Methoden der Untersuchung des Blutes auf Typhusbacillen, welche wir in erster Linie CASTELLANI[257], SCHOTTMÜLLER[258], sowie CONRADI[259] verdanken, wie später näher besprochen werden wird, außerordentlich günstige Resultate gezeitigt.

Die Blutentnahme geschieht am Krankenbett am besten unter aseptischen Kautelen mittels einer sterilen, 10—20 ccm fassenden Spritze direkt aus der Armvene in der Ellenbogenbeuge. Um die Vene besser hervortreten zu lassen, staut man das Blut durch einen um den Oberarm gelegten Gummischlauch etwas an. Wenn man zu sicheren Resultaten gelangen will, ist die Verarbeitung möglichst großer Blutmengen erforderlich. Desgleichen empfiehlt es sich, das entnommene Blut sobald als möglich in den zur Züchtung bereit stehenden Nährböden zu übertragen. Läßt sich die Venenpunktion nicht ausführen, z. B. bei Kindern, so kann das Blut — allerdings wohl meist nur in geringerer Menge — ebenfalls aseptisch aus Ohrläppchen oder Fingerbeere entnommen werden. Zur Hautreinigung

genügt gründliches Abwaschen mittels eines in absoluten Alkohol getauchten, mehrmals gewechselten Tupfers. Vielfach wird auch, z. B. von bakteriologischen Untersuchungsstellen, der Blutkuchen der zur Widalschen Reaktion eingesandten Blutprobe noch zur Blutzüchtung verwandt (s. später S. 761 u. 763, vgl. auch Fornet[329]).

Zur Blutzüchtung des Typhusbacillus hat zuerst Castellani[257] geringere Mengen des Blutes 10—40 Tropfen unmittelbar nach der Blutentnahme mit großen Mengen, etwa 200—300 ccm, von Nährbouillon vermischt. Sobald er nur kleine Bouillonmengen, z. B. ein Bouillonröhrchen, anwandte, blieb das Wachstum der Typhusbacillen aus. Die in der Bouillon bei 37° gewachsenen Kulturen wurden zur Identifizierung durch den Plattenausstrich weiter untersucht.

Die Beobachtung, daß die Typhusbacillen nur nach gehöriger Verdünnung des Blutes mit Bouillon wuchsen, ist für die Blutzüchtung von großer Bedeutung. Neufeld[260] erklärte diese Erscheinung früher in der Weise, daß die Typhusbacillen in dem unverdünnten Blut außerhalb des Körpers durch die bakterizide Wirkung des Blutserums schnell abgetötet würden. Durch die starke Verdünnung des Blutes sollte diese Wirkung des Serums aufgehoben werden. Diese Deutung läßt sich heute nicht mehr ganz aufrecht erhalten, nachdem es jetzt in vielen Fällen gelungen ist, mit Hilfe neuerer Methoden (s. unten) die Bacillen noch mit gutem Erfolg aus geronnenen Blutproben (Widalproben) tagelang nach der Entnahme herauszuzüchten. In diesen Gerinnseln müssen demnach die Bacillen in lebensfähigem Zustand erhalten geblieben sein. Es ist im Gegenteil sogar wahrscheinlich, daß sie gegen die bakterizide Wirkung des Serums durch die Einlagerungen in die Fibrinmaschen geschützt werden. Die günstige Wirkung der stärkeren Verdünnung des Blutes ist vielmehr der Hauptsache nach darauf zurückzuführen, daß durch den Zusatz einer größeren Menge Flüssigkeit unmittelbar die Gerinnung des Blutes behindert wird. Im andern Falle werden in den sich bildenden Fibringerinnseln des Blutkuchens die Bacillen eingeschlossen und mechanisch an ihrer Auskeimung in den Nährboden verhindert, da sie mit dem Nährsubstrat selbst gar nicht in Berührung kommen können. Das Bestreben der neueren, später zu besprechenden Methoden geht infolgedessen auch von dem ganz richtigen Grundsatz aus, in erster Linie durch Zusätze zum Blut die Gerinnungsfähigkeit des letzteren aufzuheben.

Castellani[257] hatte mit 12 positiven Erfolgen unter 14 Fällen sehr gute Resultate. Andere Autoren, wie Busquet[261] (100 Proz. positiv), Berri[262], Perquis[263] (95 Proz. positiv), Memmi[264] (57 Proz. positiv), Ruediger[265] (85 Proz. positiv), Orlowsky[266], Meyer[267] (96 Proz. positiv) konnten durch einen hohen Prozentsatz der positiven Blutbefunde die Brauchbarkeit der Castellanischen Methode bestätigen.

Das Verfahren von Castellani hat später verschiedene Modifikationen erfahren. Courmont & Lesieur[268] empfehlen zur Blutaussaat die Cambiersche Nährflüssigkeit (Soda-Peptonbouillon). Rolly[269] schlägt vor, das zu untersuchende Blut zu gleichen Teilen mit einer Lösung von 5 g Pepton und 50 g Traubenzucker in 100 ccm Wasser zu versetzen. Hierdurch ist man leicht imstande, auch von außen her eingeliefertes Blut untersuchen zu können, da auf diese Weise die Gerinnung vermieden und die bakterizide Wirkung des Serums paralysiert wird. Die weitere Einsaat des Materiales erfolgt dann in Agar oder Bouillon. Er hatte in 88 Proz. positive Erfolge. Epstein[270] verwendet eine

2-proz. Glukosebouillon und WIENS[271] ein Dextrose-Peptonwasser, während BIE[272] einen Nährboden empfiehlt, der 2 Proz. Pepton, 0,5 Proz. oxals. Natron, 2 Proz. weins. Natron und 5 Proz. Glyzerin enthält. Hiervon werden 100 ccm mit 10 ccm Blut versetzt. Er hatte 80 Proz. positive Resultate. Zur Beschleunigung der Diagnose setzte schließlich HARRISON[273] dem Blut-Bouillongemisch nach 20-stündiger Bebrütung agglutinierendes Typhusserum zu, um direkt ohne Plattenausstrich aus dem Verhalten der gewachsenen Bacillen seine Ergebnisse zu erhalten.

Einen festen Nährboden für die Blutaussaat führte dann SCHOTTMÜLLER[258] ein, indem er das Venenblut mit flüssig gemachtem, gewöhnlichem, schwach alkalischem Agar vermischte und dann direkt zu Platten ausgoß. Das Agarverfahren hat vor der Bouillonmethode CASTELLANIS sicher den Vorteil, daß es gestattet, gleichzeitig mit dem Nachweis der Typhusbacillen auch die Anzahl der im zirkulierenden Blut zur Zeit der Blutentnahme vorhandenen Krankheitserreger festzustellen. Außerdem verkürzt es die Zeit der Diagnosenstellung um etwa 24 Stunden. Daß die Methode von SCHOTTMÜLLER ebenfalls sehr gute Ergebnisse lieferte, geht daraus hervor, daß mit ihr z. B. CURSCHMANN[274] in 86 Proz., MÖLLER[275] in 83 Proz, JOCHMANN[276] in 83 Proz. und SCHOTTMÜLLER selbst in 84 Proz. der untersuchten Fälle Typhusbacillen aus dem Blut isolieren konnten.

Auch das Agarverfahren ist weiterhin modifiziert worden. EPSTEIN[270] empfahl statt des einfachen Agars einen solchen mit 2 Proz. Glukose- und Ammonoxalatzusatz. RYTTENBERG[277] fängt das Blut in einer Lösung von Ammonoxalat 2,0, Natriumchlorid 2,0 und Wasser 1000 auf. 4—6 ccm Blut werden mit 10 ccm dieser Lösung versetzt, und von dem Gemenge später Agarplatten gegossen. Der Zusatz des Oxalates und NaCl verhindert die vorzeitige Gerinnung des Blutes.

MEYERSTEIN & ROSENTHAL[309], schließlich setzen dem Blut zur Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit und Bakterizidie Kochsalz zu (0,5 g NaCl auf 10 ccm Blut) und gießen mit der Blutsalzmischung dann Agarplatten.

Zum Nachweise von Typhusbacillen in den Resten des Blutkuchens von zur WIDALschen Reaktion eingesandten Blutproben empfehlen ferner MÜLLER & GRÄF[278] den einfachen Plattenausstrich des zerkleinerten Blutkuchens auf Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar mittels Glasspatels. Den von ihnen zuerst angegebenen Zusatz von Hirudin (Blutegelextrakt) zu den Blutröhrchen, um die Gerinnung zu verhüten, ließen sie später als unnötig fortfallen. Das Verfahren, welches den Autoren gute Resultate lieferte, wurde von anderer Seite wenig brauchbar befunden (THOMAS[279], SACHS-MÜKE[280], KIRSTEIN[281]). Die später zu besprechende Gallenanreicherung hatte wesentlich bessere Erfolge.

Trotz ihrer recht guten Resultate besitzen sowohl die CASTELLANIsche als auch die SCHOTTMÜLLERsche Methode den großen Nachteil, daß sie sich wegen ihrer größeren Umständlichkeit am Krankenbett eigentlich nur in einer mit einem Laboratorium versehenen Krankenanstalt gut ausführen lassen. Im Privathaushalt macht das Mitführen größerer Bouillonmengen und das Vorrätighalten flüssigen Agars in der Regel schon recht erhebliche Schwierigkeiten. Nahm man die Einsaat des Blutes in den Nährboden nicht unmittelbar nach der Blutentnahme vor, so wurde infolge der eintretenden Gerinnung des Blutes der Erfolg der Untersuchung in Frage gestellt. Einen großen Fortschritt für die Technik der Typhusblutkultur bedeutete es deshalb, als CONRADI[259] in der R i n d e r g a l l e ein Mittel fand, welches dem entnommenen Blut direkt zugesetzt eine hervorragende Anreicherung in diesem vorhandener Typhusbacillen gestattete. Die Galle hebt erstens die Gerinnungsfähigkeit des Blutes auf, zweitens begünstigt sie direkt das Wachstum der Typhusbacillen (CONRADI[259]). Außerdem konnte CONRADI[259] experimentell feststellen, daß auch durch den Gallenzusatz die bakterizide Einwirkung

des Blutserums auf die Bacillen verhindert wird. Darauf, daß letzterem Umstand bei der Blutzüchtung der Typhusbacillen indes keine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, ist oben bereits hingewiesen worden. Als wirksames Prinzip der Galle sind nach den Untersuchungen Meyersteins [282] und Mac Conceys [283] die gallensauren Salze Natrium glycocholicum und taurocholicum anzusehen.

Conradi benutzte zunächst einfache sterilisierte Rindergalle, später setzte dieser noch je 10 Proz. Pepton und Glyzerin zu. Die Glyzerin-Peptongalle wird 2 Stunden im Dampf sterilisiert und ist dann gebrauchsfertig. Der Peptonzusatz erfolgt zur Verbesserung des Nährsubstrates, als welches für die Typhusbacillen bei der Gallenanreicherung lediglich die im Blut vorhandenen Eiweißkörper in Frage kommen, das Glyzerin soll etwaige saprophytische Keime im Wachstum zurückhalten. Die Glyzerin-Peptongalle wird mit dem entnommenen Venenblut im Verhältnis 3 : 1 vermischt in sterilen Reagensröhrchen, welche mit der nötigen Menge gebrauchsfertiger Galle (5 ccm) stets vorrätig gehalten werden (zu beziehen von F. & M. Lautenschläger-Berlin). Am empfehlenswertesten ist es, das Blut zugleich in dem Galleröhrchen aufzufangen. Nach 10—16 Stunden Bebrütung bei 37° werden von der Oberfläche des Gallenblutgemisches einige Oesen auf Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar oder eventuell einen anderen Typhusspezialnährboden ausgestrichen.

Conradi [259, 284] hatte mit der Glyzeringallenanreicherung bei der Blutzüchtung gute Resultate. Da es sich jedoch namentlich auf Grund der Untersuchungen von Kayser [285, 286, 287] und zahlreicher anderer Forscher herausstellte, daß die einfache sterilisierte Rindergalle ohne jeden Zusatz mindestens ebenso gute Resultate lieferte als die Glyzerin-Pepton-Galle, so ging man später fast allgemein zur Anwendung der einfachen Gallenanreicherung über.

Nach der Vorschrift von Kayser werden 2,5 ccm Blut mit 5 ccm Galle versetzt und 2—3 Tage bei 37° beobachtet, dann zu Platten ausgestrichen. Gebrauchsfertige einfache Gallenröhrchen sind von Merck-Darmstadt zu beziehen.

Die Ergebnisse der einfachen Gallenanreicherung sind unter günstigen Untersuchungsbedingungen durchgehends außerordentlich zufriedenstellend (Kayser [285] 100 Proz. positiv, derselbe [286] 94 Proz. positiv, derselbe [287] 100 Proz., Lüdtke [289] 95 Proz. positiv, Zeidler [290] 100 Proz. positiv, Todd [291] 100 Proz. positiv.

Mit gutem Erfolge wandten die einfache Gallenanreicherung ferner an Bötticher [167], Baumann & Rimpau [292], Blasius [293], Buchholz [294], Fromme [169], Stühlern [295], Gildemeister [296], Királifi [297], van Loghem [298], Marmann [173], Meyer [267], Neumann [299], Silberberg [300], Stade [301], Veil [302], Thomas [279], Gennari [303] u. a. Bezüglich ihrer Leistungsfähigkeit steht die einfache Gallenanreicherung der Glyzerin-Pepton-Galle ohne Zweifel durchaus nicht nach. Der Glyzerinzusatz bietet nach Zeidler [290] keine Vorteile, da er das Wachstum von Saprophyten nicht verhindert. Den älteren Methoden von Schottmüller und Castellani zeigte sich die Gallenanreicherung vielfach überlegen (Stade [301], Gennari [303] u. a.). Nach Kayser sowie den Untersuchungen von v. Leliwa & Schuster [304] ist es erforderlich, zunächst nicht angegangene Galleröhrchen noch 2—3 Tage zu beobachten, da dann häufig noch Wachstum der Typhusbacillen eintritt.

Wegen der oft ungleichmäßigen Zusammensetzung der natürlichen Rindergalle und der infolgedessen eventuell ungünstigen Beeinflussung der Resultate empfahl Meyerstein [305] statt ihrer die Anwendung der konzentrierten Gallensalze.

Die Gallensalze werden aus natürlicher Rindergalle mittels Akoholäther auskristallisiert. Von der kristallisierten Galle wird in Glyzerin-Aqu. dest. āā eine 30—40-proz. Lösung hergestellt und in Tropffläschchen zu etwa 20 ccm sterilisiert. Hiervon werden in ein steriles Reagenzglas 4—5 Tropfen gegeben, denen 2—3 ccm Blut zugesetzt werden. Die Mischung kommt für 12—16 Stunden in den Brutschrank, worauf Plattenaussaat erfolgt. Außerdem soll aus dem mikroskopischen Ausstrichpräparat der Anreicherungsflüssigkeit bereits eine orientierende Diagnose erfolgen können. Letzteres ist naturgemäß wissenschaftlich nicht haltbar.

Nach KAYSER[286] stehen die Leistungen dieses Verfahrens hinter denjenigen des einfachen Gallenröhrchens zurück (vgl. auch CONRADI[306]). BOHNE[166] gibt an, die MEYERSTEINsche Methode mit gutem Erfolge angewandt zu haben. Ueber die Zweckmäßigkeit der Diagnose mittels des mikroskopischen Ausstrichpräparates s. später PÖPPELMANN S. 764.

Von dem Gedanken ausgehend, etwa den Fibringerinnseln des Blutkuchens eingeschlossene Typhusbacillen durch Aufschließung der Gerinnsel noch für die Diagnose nutzbar zu machen, schlägt KIRSTEIN[281] ferner speziell für die Untersuchung der Blutkuchenreste vor, diese erst durch Trypsin zu verdauen und dann mit Galle anzureichern.

10 ccm Glycerin pur. steril. werden mit 2 g Trypsin sicc. GRÜBLER vermischt, 8 Tage bei 37° gehalten, während dieser Zeit öfter geschüttelt, hernach noch mindestens 8 Tage im Eisschrank aufbewahrt. Die Lösung ist dann steril. Höchstens gedeihen in ihr Kokken, die jedoch nur kümmerlich wachsen und nicht stören. Die Blutkuchen werden in ein Reagenzglas mit 5 ccm steriler Rindergalle gebracht, hierzu werden 0,1—0,2 ccm der Trypsin-Glyzerinlösung hinzugesetzt, das Ganze wird 15—24 Stunden bei 37° gehalten. Hierauf werden 3 Oesen auf Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar ausgestrichen. Es empfiehlt sich, nicht zu kleine Blutkuchen (1—2 ccm Blut!) zu verwenden.

Ueber die Erfolge des KIRSTEINschen Verfahrens liegen weitere Untersuchungen noch nicht vor.

Statt der Anreicherung in Galle empfiehlt schließlich DUNSCHMANN[239] eine Nährbouillon mit 5 Proz. Pepton und 2,5 Proz. Natrium taurocholicum.

Gallennährböden zur Untersuchung des Blutes auf Typhusbacillen gaben ferner unter Anlehnung an das alte SCHOTTMÜLLERsche Agarverfahren an SCHÜFFNER[307] und ROOSEN-RUNGE[308].

Nach SCHÜFFNER werden Nährbouillon und Rindergalle zu gleichen Teilen mit 2 Proz. Agar, 0,5 Proz. Gelatine, je 1 Proz. Pepton, Nutrose und Traubenzucker, sowie 0,5 Proz. Kochsalz versetzt, gekocht, filtriert. Reaktion schwach alkalisch. Der Agar wird auf Röhrchen zu 15 ccm abgefüllt. Zur Blutuntersuchung werden 1,5 ccm Blut mit 15 ccm des verflüssigten und wieder abgekühlten Agars vermischt und zu Platten gegossen. SCHÜFFNER gibt an, bessere Resultate gehabt zu haben als mit dem gewöhnlichen Agar.

ROOSEN-RUNGE setzt schwach alkalischem Agar 1 Proz. glykocholsaures Natrium (MERCK) hinzu. Das Blut wird mit dem Agar 1 : 2 gemischt und dann zu Platten gegossen. Nach 13 Stunden bei 37° sind die Typhuskolonien bereits sichtbar. BOHNE[166] und STADE[301] sahen von diesem Verfahren keine Vorteile.

Als eine weitere Anreicherungsmethode schließlich, die indes ohne Galle bzw. gallensaure Salze arbeitet, gab KLODNITZKY[310] den Zusatz von einfachem sterilen destillierten Wasser zum Blut — 4—4,5 ccm Wasser auf 0,5 ccm Blut — an. Das Blut wird hämolysiert, das Blutkörpercheneiweiß dient den Typhusbacillen als Nährsubstrat. Er hatte mit seiner Methode unter 100 untersuchten Fällen 73 positive Resultate. Dasselbe Verfahren ist später ebenfalls mit

gutem Erfolg von Gildemeister[311] angewandt worden, der dem Blut gleichfalls die 8—10-fache Menge sterilen destillierten Wassers hinzusetzte. Gildemeister hat in einem Falle, wo die Gallenanreicherung versagte, mit der Wasseranreicherung noch Erfolg gehabt. Schuster[315] fand, daß die Leistungsfähigkeit des Verfahrens hinter der Gallenanreicherung zurücksteht. Immerhin empfiehlt er die Wasseranreicherung, wenn aus irgendeinem Grunde Galle nicht erhältlich ist. Weitere Untersuchungen über das Verfahren liegen, soweit bekannt, nicht vor.

Zu erwähnen ist endlich noch, daß Pöppelmann[312] empfahl, die Diagnose auf im zirkulierenden Blut vorhandene Typhusbacillen mittelst des gefärbten mikroskopischen Blutausstrichpräparates zu stellen. Vor ihm hatten nach Canon[313] bereits Meisel und Almquist vor 20 Jahren dasselbe Verfahren angewandt. Diese Methode ist naturgemäß absolut ungenau und wissenschaftlich nicht haltbar. Abgesehen von Verunreinigungen des Präparates durch zufällig auf dieses gelangende Stäbchen, ist es selbstverständlich nicht möglich, andere dem Typhus nahestehende, ebenfalls im Blut vorkommende Bacillen (Paratyphus!) auf diese Weise vom Typhusbacillus zu unterscheiden. Wie nicht anders zu erwarten, sprechen sich daher Silberberg[300], und namentlich Fränkel[314], welche das Verfahren geprüft haben, durchaus ungünstig darüber aus.

Ueber die Häufigkeit des Bacillenbefundes im Blut geht aus den oben mitgeteilten Zahlen (S. 760—762) bereits hervor, daß die Typhuserreger unter günstigen Bedingungen wohl ausnahmslos zu irgendeiner Zeit bei jedem Typhuskranken aus dem Blut isoliert werden können, und zwar sind erfahrungsgemäß die Bacillenbefunde in der ersten Krankheitswoche am häufigsten. Diese mittels der neuen Gallenanreicherungsmethode gemachte Beobachtung erhebt die bakteriologische Blutdiagnose zu einem außerordentlich wichtigen Hilfsmittel für die Frühdiagnose des Typhus. Die Bacillen konnten nicht nur aus den direkt der Armvene des Typhusinfizierten entnommenen Blutproben gezüchtet werden, sondern vielfach auch, worauf zuerst Fornet[329] hinwies, aus den Blutresten der zur Untersuchung eingesandten Widalproben. (Blasius & Kathe[323], Baumann & Rimpau[292], Müller-Gräf[278], Buchholz[291], Conradi[259], Fromme[169], Kurpjuweit[322], Stade[301], Schweinburg[288], Sachs-Müke[280].) Die Anzahl der positiven Befunde ist hier naturgemäß etwas geringer als bei direkter Verimpfung von Venenblut. Erstens ist die Menge des zur Widalprobe eingesandten Blutes meistens nur sehr gering und zweitens pflegt zwischen Entnahme und kultureller Verarbeitung des Blutes in diesem Fall stats eine die Lebensenergie der Bacillen sicher bis zu einem gewissen Grade schädigende längere Zeit zu verstreichen. Nicht geeignet für die kulturelle Weiterverarbeitung der Widalproben sind die sog. Bluttupferröhrchen (Küster[185]).

Perquis[263] konnte Typhusbacillen schon im Anfange der Krankheit im Blute nachweisen, Curschmann[274] einmal am 3. Tage, achtmal vor dem 9. Krankheitstage. Schottmüller[258] hatte positive Erfolge einmal bereits am 2. Tage, öfter am 3. und 4. Tage, bei einem Rezidiv innerhalb der ersten 24 Stunden. Courmont[316] berichtet über Befunde schon vor dem 5. Tage. Hecker & Otto[175] fanden die Bacillen bereits in den ersten Krankheitsttagen, Klodnitzky[310]

konnte sie bereits am 1. Krankheitstage, Thomas[279] in der ersten Hälfte der 1. Woche, Widal & Digne[318] am 2. und 3. Krankheitstage im Blut feststellen.

Je früher die bakteriologische Blutuntersuchung vorgenommen wird, desto günstiger ist demnach die Aussicht, die Bacillen im Blut nachzuweisen. Kayser[285] hatte in der 1. Krankheitswoche rund 100 Proz., in der 2. dagegen nur noch 50 Proz., in der 3.—5. Woche schließlich nur durchschnittlich 40 Proz. positiver Resultate. Aehnlich sind die Ergebnisse anderer Untersucher. So fand Lüdke[289]: 1. Woche 95 Proz., 2. Woche 55 Proz., 3. Woche 20. Proz., 4. Woche 10 Proz. und Zeidler[290]: 1. Woche 100 Proz., 2. Woche 80 Proz. Bemerkenswert ist, daß nach Zeidler in der zweiten Hälfte der 2. Woche (42 Proz.) die Anzahl der positiven Befunde erheblich gegen die erste Hälfte der 2. Woche (94 Proz.) zurückgeht. In späteren Stadien des Typhus finden sich die Bacillen nur noch relativ selten im Blut. Allerdings konnte Ch. Müller[319] sie einmal sogar noch am 64. Krankheitstage darin nachweisen. Der Fall von Pane[324], welcher sie noch nach 9 Monaten gefunden haben will, ist wohl nicht ganz aufgeklärt, da es sich hier möglicherweise um ein Rezidiv gehandelt haben kann.

Beim Typhusrezidiv sind die Bazillen im Blut festgestellt worden von v. Stühlern[295] einmal am 4. und mehrmals bis zum 11. Krankheitstage. Kayser[285, 287] fand sie am 2. und 4. Tage, Poggenpohl[320] einmal am 4. und Zeidler[290] einmal am 5. Tage, Treupel[326] am 2. und 3. Tage, Schottmüller[258], wie erwähnt, bereits am 1. Tage.

An der früheren Auffassung, daß die Typhusbacillen beim Kranken nur während des Fieberverlaufes im Blute auftreten, kann man nach den heutigen Befunden nicht mehr festhalten. So konnte Conradi[259, 284] gelegentlich die Bacillen im Blut bei mehreren ganz leichten fieberlosen Fällen, einmal auch in der Rekonvaleszenz, nachweisen. Analoge Befunde teilen Gildemeister[296], Lüdke[289] und Müller[321] mit v. Stühlern[295] sowie Bie[272] dagegen konnten Typhusbacillen stets nur während der Fieberperiode aus dem Blut züchten.

Besonders wichtig werden die Bacillenbefunde im Blut bei Typhus für die Frühdiagnose deshalb, weil sie diese häufig vor dem Auftreten einer positiven Widalschen Reaktion als einziger objektiv nachweisbarer Befund sichern. So teilt Kayser[285] 37 Fälle von positivem Bacillenbefund im Blut bei noch negativem Widal mit, Müller[321] beobachtete 18 und Müller & Gräf[278] 24 derartige Fälle. Eine große Reihe entsprechender Beobachtungen finden sich bei Bie[272], Blasius & Kathe[323], Baumann & Rimpau[292], Buchholz[294], Conradi[284], Kurpjuweit[322], Schweinburg[288], Hecker & Otto[171], Pachnio & Schuster[235], Hirsch-Quillen-Levy[325] u. a.

Auch prognostisch ist das Auftreten und die Menge der im Blut gefundenen Bacillen verwertet worden. Wassiljeff[327] hält einen zahlreichen Bacillenbefund für prognostisch ungünstig, ebenso Memmi[264]. Nach v. Stühlern[295] sind nur diejenigen Fälle ungünstig zu beurteilen, bei denen die Bacillen noch nach der ersten Woche im Blut gefunden werden. Veil[302] konnte bei schweren Fällen in 100 Proz., bei mittelschweren in 75, bei leichten in 50 Proz. die Bacillen im Blut nachweisen. Zu ähnlichen Resultaten kam Kayser[285], der sie unter 36 ganz leichten Fällen in 42 Proz., 41 mittelschweren in 61 Proz., 21 schweren in 76 Proz. und 27 sehr schweren Fällen in 78 Proz. im Blut nachweisen konnte. Keinen Zusammenhang zwischen dem Blut-

befund und der Schwere der Erkrankungen beobachteten im Gegensatz zu diesen Mitteilungen Conradi[259], Gennari[303] und Epstein[270].

In den allermeisten Fällen finden sich die Typhusbacillen im Blut in Reinkultur. Neben ihnen ist indes wiederholt eine ganze Reihe anderer Bakterien gleichzeitig im Blut gefunden worden, z. B. Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Tetragenus, Bact. coli. Sehr selten scheint der gleichzeitige Befund von Typhus- und Paratyphusbacillen im Blut zu sein. Ueber zwei solcher einwandfrei festgestellten Fälle (Paratyphus B) liegen Mitteilungen von Beckers[328] und Bitter[634] vor. Erwähnt sei im Anschluß hieran noch besonders die interessante Mitteilung von Busse[342], daß er Typhusbacillen auch aus dem Blut von Kranken gezüchtet habe, bei denen weder klinisch (2 Fälle von Miliartuberkulose, je 1 Fall von Phthise und Pneumonie) noch pathologisch-anatomisch (bei den beiden ersteren Fällen) irgendwelche Anhaltspunkte für Typhus vorhanden waren. Auf Grund seiner Beobachtungen hält Busse demnach auch den Nachweis der Bacillen im Blut für die Diagnose Typhus selbst bei dringendem klinischen Typhusverdacht nicht für absolut maßgebend. Auf die Deutung dieser Befunde wird später kurz eingegangen werden.

3. Züchtung aus Roseolen. Diagnostische Milzpunktion.

In ähnlicher Weise wie die Blutuntersuchung ist zu diagnostischen Zwecken bei Typhus die Roseolenuntersuchung ausgebildet worden, welche ebenso wie die Blutuntersuchung wegen ihrer leichten Ausführbarkeit, namentlich auch in der Privatpraxis, empfohlen wird. Die Typhusbacillen gelangen auf dem Blutwege in die Haut und bilden hier kleine metastatische Herde in Gestalt der Roseolen. E. Fraenkel[359] konnte in mikroskopischen Schnitten in den Lymphbahnen des Papillarkörpers der Roseolen typisch gelagerte Bacillen nachweisen, ein Befund, der von Kasarinoff[353] bestätigt wurde. Bereits im Jahre 1886 berichtete Neuhauss[343] über 9 bakteriologische Bacillenbefunde unter 15 Fällen, später führten Thiemich[344], Rütimeyer[345] und Singer[346] die Roseolenkultur erfolgreich aus. Neuhauss verimpfte Roseolenblut auf Gelatine, Thiemich in flüssigem Agar. Andrerseits hatte eine große Reihe weiterer Untersuchungen bei Anwendung der gleichen Methoden durchaus negative Ergebnisse. (Gaffky[11], Fraenkel & Simmonds[20], Chantemesse & Widal[13], Grawitz[347], Curschmann[348] u. a.) Der Grund für die vielfachen Mißerfolge lag nach den Untersuchungen von Neufeld[260] darin, daß die Typhusbacillen in den Roseolen nur in geringer Anzahl vorhanden sind, und zwar nur im Gewebssaft, nicht dagegen im Roseolenblut. Von der Auffassung ausgehend, daß die Bacillen von dem bei der Inzision ausströmenden bakteriziden Blut schnell abgetötet wurden, schlug Neufeld daher vor, nach gründlicher Reinigung der Haut die Roseole mit einem scharfen Messer zu inzidieren, darauf sofort mit der Messerspitze etwas Gewebssaft herauszuschaben und dieses Material möglichst schnell unmittelbar in einen flüssigen Nährboden zu übertragen. (Ueber die Bedeutung der Bakterizidie des Blutes bei der Züchtung des Typhusbacillus aus Blut etc. s. S. 760.) Neufeld verimpft etwa 3—5 möglichst frische Roseolaflecke gleichzeitig in Bouillon. Die weitere Identifizierung etwaiger gewachsener Bacillen erfolgt durch Plattenausstrich.

Neufeld[260] hatte mit dieser Methode unter 15 Fällen 14mal ein positives Ergebnis. Ueber ebenfalls gute Erfolge dieses Verfahrens berichten Curschmann[349], Scholz & Krause[113], Widenmann[350], Richardson[351], Seemann[352], Kasarinoff[353] u. a. Polacco & Gemelli[354] hatten gute Erfolge bei Exzision eines Gewebsstückchens der Roseole und Uebertragung in Bouillon.

Mit dem von Schmiedicke[355] empfohlenen Verfahren der Roseolenuntersuchung (schichtweise Abkratzung der Roseolenflecken zur Gewinnung des Gewebssaftes und Uebertragung des letzteren in Bouillon), hatte außer dem Autor gute Resultate Menzer[356], während Exner[357] weniger günstig darüber berichtet. Schließlich schlägt Gossner[358] vor, zur Gewinnung des Roseolensaftes Stichelungen der Roseolen mittels einer in der Flamme steril gemachten Streichholzspitze vorzunehmen.

Wenn auch die Roseolenuntersuchung auf Typhusbacillen vielfach noch eher zum Ziele führen wird als die Untersuchung des Stuhles oder die Widalsche Probe, so ist sie als frühdiagnostisches Mittel doch heute durch die kulturelle Untersuchung des zirkulierenden Blutes in jeder Weise überholt. Diese ergibt fast ausnahmslos bereits in den ersten Krankheitstagen positive Ergebnisse, während die Roseolen in der Regel frühestens erst am Ende der ersten bzw. am Beginn der zweiten Woche aufzutreten pflegen. Für die praktische Typhusdiagnose besitzt die Roseolenuntersuchung daher heute keine nennenswerte Bedeutung mehr.

Aehnlich steht es mit der diagnostischen Milzpunktion. Ehe die guten Erfolge der kulturellen Blutuntersuchung bekannt wurden, bediente man sich ihrer häufiger, namentlich auch wegen der vielfachen Schwierigkeiten der Stuhluntersuchung.

Unter örtlicher Anästhesie der Haut wird die Punktionsnadel in der hinteren Axillarlinie zwischen der 9. und 10. Rippe eingestochen. Eine kleine Menge des aspirierten Gewebssaftes wird auf Agar oder in Bouillon übertragen.

Dieses Verfahren wurde unter anderem angewandt von Philipowicz[360], Lucatello[361], Chantemesse & Widal[13], Redtenbacher[362], E. Neisser[363], Silvestrini[364], Widenmann[350] und besonders von Adler[365] (unter 300 Fällen 90 Proz. positive Resultate) sowie Michelazzi & Pera[368] und lieferte verhältnismäßig gute Ergebnisse, namentlich bei Beginn des Fiebers. Chantemesse[366] hatte bei abortivem Typhus keinen Erfolg, Bilfi & Galli[367] empfehlen die Milzpunktion dagegen gerade bei Typhus levissimus. Thomas[279] konnte nur bei frischem weichen Milztumor Typhusbacillen aus der Milz züchten.

So gute Resultate die diagnostische Milzpunktion auch immer liefern mag, so hat sie sich doch in der Praxis nicht einbürgern können, sie wird sogar von vielen als diagnostisches Hilfsmittel direkt verworfen (E. Fraenkel[369], Curschmann[348] u. a.). Einmal sind ihre Ergebnisse von denen der Blutkultur heute überholt, und ferner sind mit ihrer Ausführung zweifellos gewisse Gefahren der Gewebszerreißung und Blutung für den Kranken verbunden. So fand Hadke[370] bei der Obduktion einer punktierten Kranken einen feinen $^1/_2$ cm langen Riß in der Milzkapsel und etwa 100 ccm frei ergossenes Blut in der Bauchhöhle. Ueber einen analogen Fall berichtet Jancsó[371].

4. Nachweis des Typhusbacillus im Harn. Bakteriurie und Typhuscystitis.

Von der Blutbahn aus gelangen die Typhusbacillen auf metastatischem Wege in die verschiedenen Organe des Körpers, besonders häufig in die Nieren. Von hier aus werden sie mit dem Harn ausgeschieden.

Ueber die Frage, auf welchem Wege die Bacillen in den Harn gelangen, herrscht noch keine vollständige Einigkeit.

Die von Kurth[377] ausgesprochene Ansicht, daß die Typhusbacillen von außen her durch die Harnröhre in die Blase einwandern, und die Annahme von Vincent[378], daß die Lokalisation der Bacillen lediglich in der Blasenwand zu suchen sei, können heute allgemein als aufgegeben gelten. Nicht vollständig geklärt erscheint jedoch auch heute noch die Frage, ob die im Laufe des Typhus öfters beobachtete Colicystitis durch Einwandern von außen her oder auf dem Wege durch die Nieren hervorgerufen wird.

Auf Grund der klinischen Beobachtung, daß die Bakteriurie oft unabhängig von jedem nachweisbaren Entzündungsvorgang in der Niere auftreten kann (Rolly[372], Levy & Gissler[373], Vas[374] u. a.), war man zeitweise zu der Annahme geneigt, daß die Bakterien durch die gesunde ungeschädigte Niere in den Harn gelangen könnten. Namentlich Rolly[372] vertritt neuerdings auch auf Grund von Tierexperimenten diesen Standpunkt. Vincenzi[372a] hält nur in Ausnahmefällen die gesunde Niere für ohne weiteres passierbar. Er gibt allerdings an, einen Colibacillus gefunden zu haben, der jedesmal durch die unverletzte Niere in einigen Stunden bei Kaninchen hindurchging. Auch in Schnitten konnte er die Bacillen in den unveränderten Glomerulis wiederfinden. Die weitaus größere Mehrzahl der Autoren nimmt jedoch an, daß die ungeschädigte Niere für Bakterien undurchlässig sei (Neufeld[55], Wassiljeff[327], Wyssokowicz[375], Streng[383], Asch[384] u. a.), besonders gestützt auf die einschlägigen sorgfältigen experimentellen Untersuchungen von den letzten drei Autoren. Im allgemeinen folgt man bezüglich der Pathogenese der Bakteriurie bei Typhus auch heute noch der von Konjajeff[376] zuerst ausgesprochenen Ansicht, daß die Typhusbacillen zunächst in den Nieren kleine metastatische Herde bilden, von denen sie aus erst in den Harn übergehen. Konjajeff konnte solche kleinen nekrotischen Metastasen meist dicht unter der Nierenkapsel nachweisen. Er fand in ihnen kulturell und in gefärbten Schnittpräparaten Typhusbacillen. Wassiljeff[327] und Wyssokowicz[375] erklären ebenfalls die Metastasenbildung durch infolge des Eindringens der Typhusbacillen in das Nierengewebe entstehende Lymphome, die aus epitheloiden Zellen und Leukocyten, ähnlich wie bei den Roseolen der Haut, aufgebaut sind. Die Zahl der im Harn auftretenden Bacillen hängt von der Menge der vorhandenen Lymphome ab.

Nachdem schon 1886 Hüppe[379] und Seitz[380] über gelegentliches Vorkommen von Typhusbacillen im Harn von Kranken berichtet hatten, veröffentlichten die ersten zuverlässigen Befunde in größerer Anzahl Konjajeff[376] und Neumann[381]. Trotzdem dauerte es auffallenderweise eine lange Reihe von Jahren, bis die Wichtigkeit dieser Befunde voll erkannt wurde. Erst Petruschky[382] wies 1898 besonders auf die außerordentlich praktische epidemiologische Bedeutung der

Harninfektion hin und machte auf die oft ungeheure Menge der mit dem Harn ausgeschiedenen Bacillen und die zuweilen wochenlange Dauer der Ausscheidung aufmerksam.

Die Befunde über das häufigere Vorkommen der Typhusbacillen im Harn sind dann in der Folge von einer großen Anzahl von Autoren in teilweise sehr eingehenden Untersuchungen bestätigt worden (Horton-Smith[385], Richardson[386], Neufeld[387], Baart de la Faille[388], Silvestrini[364], Besson[389], Rostocki[390], Schichold[391], Bösenberg[392], Urban[393], Gwyn[394], Young[395], A. Fischer[396], Schüder[397], Fuchs[398], Burdach[114], Ichikawa & Kabaike[399], Loida[400], Cole[401], Jacobi[402], Pfister[403], Vincent[378], Flamini[404], Sato[405], Lesieur & Mahaut[406], Herbert[165], Klimenko[407], Dönitz[160], Rolly[372], Curetto[408], Raubitschek[409], Napier & Buchanan[410], Vas[374], Wassiljef[327], Tsuzuki[411], Lesieur[412] u. a.).

Die Häufigkeit der Typhusbakteriurie scheint in ziemlich weiten Grenzen zu schwanken. Der Nachweis der Bacillen im Harn ist im allgemeinen nicht schwierig — die meisten Untersucher benutzen zum Nachweis den Plattenausstrich auf Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar bzw. Endoagar, Pfister[403] hat gute Erfolge mit direkter Einsaat von steril aufgefangenem Harn in schwach alkalische Bouillon gehabt —, da die Typhusbacillen gewöhnlich in außerordentlich großen Mengen, oft in Reinkultur mit dem Harn ausgeschieden werden (Richardson[386], Herbert[165], Pfister[403], Flamini[404]). Spärliche Typhusbacillen lassen sich im Harn nach Curetto leichter nachweisen, wenn er künstlich alkalisch gemacht worden ist. Petruschky[382] konnte in 1 ccm Typhusharn mehr als 100 Millionen und Tsuzuki[411] etwa 30 Millionen Bacillen nachweisen. Durch die enorme Menge im Harn suspendierter Typhusbacillen kann häufig eine Trübung des letzteren bedingt sein, ohne daß etwa eine Cystitis zu bestehen braucht. Trotzdem wird das Gelingen des Nachweises in vielen Fällen von dem Zeitpunkt der Untersuchung abhängen, da die Bacillen aus dem Harn unter Umständen auch bald wieder spontan verschwinden können. So teilt z. B. Schüder[397] einen Fall mit, in dem die Bacillen trotz 50 Tage lang fortgesetzter Untersuchungen nur einmal im Harn nachweisbar waren. Es können naturgemäß hier nur über lange Zeiträume fortgesetzte regelmäßige und in kurzen Zwischenräumen vorgenommene sorgfältige Untersuchungen vergleichbare Resultate zeitigen. Bei Erfüllung dieser Bedingungen scheint in der Tat die Typhusbakteriurie bei weitem häufiger vorzukommen, als früher angenommen wurde. Pfister[403] hatte bei 50 Proz., Lesieur & Mahaut[406] bei 38,5 Proz., Lesieur[412] in 45 Proz., Wassiljeff[327] in 30 Proz., Richardson[386] bei 21 Proz. und Vincent[378] und ebenso Klimenko[407], desgleichen Loyda[400] in 17 Proz. aller untersuchten Typhusfälle positive Bacillenbefunde im Urin. Ichikawa & Kabaike[399] fanden unter 24 Fällen 15mal, Flamini[404] fand bei acht typhuskranken Kindern 7mal, Sato[405] unter 17 Fällen 10mal, Herbert[165] unter 98 Fällen 18mal und Jacobi[402] bei 37 Fällen 7mal Typhusbacillen im Urin. Verhältnismäßig selten, 4mal bei 41 Kranken, konnte Fuchs[398] positive Befunde erheben.

Die häufigsten positiven Befunde hatte Raubitschek[409], der sie mittels der Müllerschen Fällungsmethode mit Eisenoxychlorid in allen Fällen von Typhus nachweisen konnte, und zwar unabhängig von der Schwere und dem Stadium des Falles. Diese Befunde sind, soweit

bekannt, von anderer Seite bisher noch nicht bestätigt worden. Im allgemeinen kann man nach den bisher vorliegenden Untersuchungen die Häufigkeit der Bakteriurie auf etwa nahezu $^1/_4$ bis die Hälfte aller Typhusfälle annehmen.

Die Angaben über die Zeit des Auftretens der Typhusbacillen im Harn der Kranken sind weitgehenden Schwankungen unterworfen. Diese Differenz der Befunde wird erklärlich, wenn man bedenkt, daß die Nierenmetastasen, die höchstwahrscheinlich schon zur Zeit des Roseolenausbruches entstehen, verschieden lange Zeit gebrauchen können, bis sie in die Harnwege durchbrechen. Verschiedentlich sind denn auch bereits zur Zeit des Roseolenausbruches Typhusbacillen im Harn gefunden worden (Jacobi[402], Pfister[403], Vincent[378], Flamini[404], Sato[405], Lesieur & Mahaut[406], Ichikawa & Kabaike[399]), andere Autoren, wie Fuchs[398], Richardson[386], Herbert[165] fanden sie nur nach der Entfieberung und in der späteren Rekonvaleszenz. Darin stimmen fast alle Untersucher überein, daß die Infektionserreger sich häufig noch sehr lange Zeit nach Ablauf aller klinischen Symptome im Harn finden können. So fand sie Fuchs[398] noch bis zu 6 Wochen in der Rekonvaleszenz, Herbert[165] bis zu 4 Wochen, Klimenko[407] bis zu 30 Tagen, Vincent[378] bis zu 37 und Sato[405] bis zu 42, Ichikawa & Kabaike[399] bis zu 48 Tagen nach der dauernden Entfieberung. Dönitz[160] konnte sie sogar in einem Falle noch im Harn einer Frau nachweisen, welche vor 7 Monaten Typhus überstanden hatte. Niepraschk[421] beschreibt einen Fall, bei dem die Bacillenausscheidung durch den Harn etwa 7 Jahre anhielt. (Weitere Angaben vgl. später „Epidemiologie".)

Sehr häufig ist mit der Bakteriurie eine Albuminurie verbunden (Vincent[378] unter 9 Fällen 7mal, Levy & Gissler[373] in 45 Proz., Rolly[372] in 66 Proz.). Jacobi betrachtet gleichzeitige Albuminurie als die Regel. Meist ist bei bestehender Albuminurie die Anzahl der ausgeschiedenen Bacillen eine sehr erheblich größere als bei eiweißfreiem Harn (Flamini[404]).

In der Mehrzahl der Fälle fehlen bei der Typhusbakteriurie ernste Symptome seitens der Blase. Der Harn ist klar, er reagiert sauer, enthält nur wenige Leukocyten, es fehlt meist jede subjektive Störung. Aus diesem Grunde wird die Bakteriurie leicht übersehen, was naturgemäß epidemiologisch große Bedeutung haben kann. Ernstere Erkrankungen der Blase, in denen es infolge Wucherungen der Bacillen in der Blasenschleimhaut zur Typhuscystitis kommt, sind sehr selten, obgleich der Harn im allgemeinen für die Typhusbacillen einen guten Nährboden darstellt. Solche Fälle sind beschrieben von Melchior[413], Blumer[414], Krogius[415], Lévi & Lemierre[416], Richardson[386], Horthon-Smith[385], Rovsing[417] (Cystitis, Pyelonephritis, Nephritis supp., Nephrolithiasis), Stadler[418]. Neumann[419] berichtet über einen Fall von Typhus levis, der durch eine spezifische Cystitis kompliziert war. Eine zusammenfassende Darstellung der Cystitis typhosa findet sich bei Curschmann[420].

Um die Typhusbakteriurie zur Heilung zu bringen, besitzen wir in dem Urotropin ein in den meisten Fällen wirksames Mittel, über dessen großen therapeutischen Wert sich die Beobachter fast ausnahmslos einig sind. Therapeutisch sehr gute Erfolge sahen von dem genannten Mittel, soweit sich hierüber Angaben finden, namentlich Biss[422] und Richardson[386], Horthon-Smith[385], Neufeld[387],

Lévi & Lemierre[416] u. a. Einige Autoren sahen allerdings in vereinzelten Fällen zuweilen vom Urotropin weniger gute therapeutische Wirkungen, so z. B. Napier & Buchmann[410]. Auch in dem erwähnten Fall von Niepraschk[421] versagte es. Hier war die Anwendung von Borovertin von dauerndem Erfolge begleitet.

Es kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß dem Nachweis der Typhusbacillen im Harn eine besondere diagnostische Bedeutung für den Unterleibstyphus nicht zukommt, falls nicht etwa die Befunde Raubitscheks eine weitere Bestätigung erhalten sollten. In den weitaus meisten Fällen treten andere Symptome, welche die Diagnose ermöglichen (Roseolenausbruch, Befund der Bacillen im Blut, Gruber-Widalsche Reaktion), zeitlich eher auf als die Bakteriurie. Mehr in den Vordergrund tritt jedoch die epidemiologische Bedeutung der Bacillenausscheidung im Harn. Auf diese wird später noch ausführlicher zurückzukommen sein.

5. Nachweis in den Respirationsorganen.

Wenn auch verhältnismäßig selten zu konstatieren, so ist doch das Vorkommen der Eberth-Gaffkyschen Bacillen in den Respirationsorganen wenigstens in epidemiologischer Beziehung nicht unwichtig.

v. Stühlern[423] fand zuerst die Bacillen in Reinkultur bei der Sektion im pneumonischen Lungenlappen eines Typhuskranken. Ferner konnte Bancel[424] in 6 von 15 Fällen bei beginnender Typhuspneumonie Typhusbacillen in der Lunge in Reinkultur nachweisen, indem er mittels einer feinen Hohlnadel die Lunge punktierte, Lungensaft aspirierte und kulturell verarbeitete. Erst in den späteren Stadien der Krankheit fanden sich neben den Typhusbacillen andere Bakterien, vorwiegend Pneumokokken. Nach den Beobachtungen von Bancel scheint das Vorkommen einer unkomplizierten Typhuspneumonie doch einigermaßen wahrscheinlich zu sein. Viel häufiger ist jedenfalls aber die Typhuspneumonie sekundär hervorgerufen durch Pneumokokken. Letzteres geht auch aus dem umfangreichen Material von A. Fraenkel[427] hervor. Typhusbacillen neben Pneumokokken fanden bei Typhuspneumonie gleichfalls v. Stühlern[423], Dieudonné[425], Arustamoff[426]. Richardson[428] konnte stets, Glaser[429] und v. Drigalski[430] des öfteren ebenfalls Typhusbacillen neben Pneumokokken und Influenzabacillen im Lungenauswurf von Typhuspneumonikern nachweisen. Edel[431] fand Typhusbacillen im bronchitischen Sputum eines Typhuskranken, Mannicatide[418] will unter 51 Typhusfällen die Bacillen sogar 36mal = in 70 Proz. im Sputum nachgewiesen haben. Rau[432] berichtet über zwei Fälle von positivem Sputumbefund, und Chantemesse & Widal[13] konnten die spezifischen Bacillen bei Sektionen in bronchitischen und bronchopneumonischen Herden nachweisen.

Namentlich bei posttyphösen Pneumonien beweist das Vorkommen von Typhusbacillen noch nichts für die ursächliche Bedeutung derselben, da sie auf dem Blutwege in die Lunge eingeschleppt sein können (Glaser[429]). Das Sputum bei Typhuspneumonie ist nach den übereinstimmenden Angaben der Autoren hämorrhagisch gefärbt. Rau[432] berichtet über einen Fall von Pneumotyphus ohne Darmerscheinungen. Bemerkenswert sind ferner die Befunde von Jehle[433],

welcher Typhusbacillen wiederholt bei mit Pneumokokkeninfektion komplizierter Pneumonie, aber andererseits auch des öfteren im Auswurfe bei unkomplizierter Bronchitis Typhuskranker nachweisen konnte. Der Annahme des genannten Autors, daß eventuell eine Uebertragung der Typhusbacillen durch Inhalation (Tröpfchen-Inhalation im Sinne Flügges) stattfinden könne, kann man theoretisch wohl beitreten, in der Praxis wird einem derartigen Infektionsmodus dagegen eine besondere Bedeutung kaum beigemessen werden können.

Von weiteren Metastasen des Typhusbacillus in den Respirationsorganen seien erwähnt der Befund von Schultz [434], der die spezifischen Erreger aus den markig geschwollenen Lymphfollikeln der Epiglottis züchten konnte, ferner die Mitteilungen von Bendix [435], Mya [436] und Blum [437], die in Gaumengeschwüren bei Angina typhosa Typhusbacillen nachwiesen. Weiter berichtet über Fälle von ulzeröser Typhusangina Novotny [438]. Schließlich teilt v. Drigalski [430] mit, daß er die Typhuserreger zuweilen in dem Zungenbelag und auf den Tonsillen nachweisen konnte. Auch Kathe [438a] fand sie in einzelnen Fällen auf den Tonsillen.

Die verhältnismäßig häufigste Lokalisation der Typhusbacillen in den Atmungsorganen scheint die Pleurahöhle zu sein. Fälle von teils serösen, teils eitrigen Pleuritiden, die durch Typhusbacillen hervorgerufen waren, beschreiben A. Fraenkel [427], D. Gerhard [439], Warburg [440], Loriga & Pensuti [441], Fernet [442], Sahli [443], Spirig [444], Valentini [445], Weintrand [446], Remlniger [447], Widal & Lemierre [596], Einecker [597], Blasius [293]. Bei einigen von diesen Fällen wurden die spezifischen Bacillen aus dem Exsudat in Reinkultur gezüchtet Ueber durch Typhusbacillen hervorgerufene Lungeninfarkte berichtet Dettling [449].

6. Vorkommen der Typhusbacillen in den Gallenwegen.

Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen scheint der Typhusbacillus beim Typhuskranken in der Galle beinahe regelmäßig vorzukommen. Die Bacillen finden anscheinend in der Gallenblase sehr günstige Wachstumsbedingungen, da die Galle, wie man annehmen muß, wachstumsbegünstigend auf sie wirkt (Meyerstein [282], Pies [450]). In vielen Fällen ruft ihre Ansiedelung in der Gallenblase keine klinischen Erscheinungen hervor (Murayama [459], E. Fraenkel [460]), vielfach sind dagegen mehr oder weniger ausgesprochene Entzündungsvorgänge der Gallenblasenwand beschrieben worden. In manchen Fällen kommt es zu tiefer greifenden nekrotisierenden Entzündungen und teilweiser Veränderung der Gallenwege. Stewart [451] sah unter 620 Typhusfällen 7mal Cholecystitis. Bei drei wegen Gallensteinen Operierten fanden sich die spezifischen Bacillen in der Gallenblase. Weitere Fälle von Cholecystitis mit Typhusbacillenbefund beschreiben Mc. Daniel [452], Müller [453], Forster & Kayser [454], Laubenheimer [455], v. Khautz [456], Bitter [457], Foederl [458], Hilgermann [461] Kamm [462], Findlay & Buchanan [463], Sisto [489]. Andere derartige Befunde, bei welchen jedoch teilweise die Typhusnatur der isolierten Bakterien nicht immer ganz sicher gestellt wurde, veröffentlichten Gilbert & Girode [464], Dupré [465], Chiari [466], Guarnieri [467], Anderson [468], Parmentier [469], Cushing [470], Hunner [471], Camac [472], Ehret & Stolz [473], Brion [474]. Durch weitere Untersuchungen wurde schließ-

lich das Vorkommen von Typhusbacillen in Gallensteinen festgestellt (Droba[475], Blumenthal[476], Levy & Kayser[481], Marmann[173], Kamm[462], Bacmeister[477], Hunner-Writer[478], Faitout & Ramond[479], Nieter[480] u. a). Ueber gelegentliche Befunde von Typhusbacillen in der Gallenblase berichten außerdem noch Kisskalt[482], Schuller[483], Zacher[484], Nieter & Liefmann[485], Fromme[486], Chiari[494], Zinsser[487], Hammond[488]. v. Drigalski[430] gibt an, die spezifischen Bacillen stets nach typhöser Infektion in der Galle gefunden zu haben und Thomas[279] konnte sie daselbst während des ganzen Verlaufes des Typhus, in einem Fall sogar bereits in der ersten Krankheitswoche nachweisen.

Die beobachteten krankhaften Veränderungen der Gallenblasenwand sowie die Bildung von Gallensteinen sind nicht in jedem Fall primär auf die Einwanderung und Ansiedelung der Typhusbacillen zurückzuführen. Vergleichende Untersuchungen haben vielmehr neben dem Typhusbacillus häufiger andere Bakterien in den erkrankten Gallenwegen festgestellt. Es ist daher wohl möglich, daß der Typhusbacillus gerade in einer bereits krankhaft veränderten Gallenblase besonders günstige Ansiedelungs- und Wachstumsbedingungen findet. Daß der Typhusbacillus zur Aetiologie der Cholecystitis und Gallensteinbildung an sich keine anderen Beziehungen hat als andere Bakterien, wie z. B. das Bact. coli, Bac. pyocan., Streptokokken, Staphylokokken, geht mit Sicherheit aus den Untersuchungen von Blumenthal[490], Laubenheimer[455], Bader[491] und Bacmeister[477] hervor. Ersterer züchtete aus Galle, die bei 14 Steinoperationen steril aufgefangen war, 10mal Bakterien der Coligruppe, nur 4mal Typhusbacillen. Unter 36 Fällen von Cholecystitis fand Laubenheimer nur einmal Typhusbacillen, dagegen in 64 Proz. Bact. coli in der Gallenblase. Bader konnte bei 25 wahllos untersuchten Fällen von Gallensteinen nicht einmal Typhusbacillen in den Steinen feststellen und Bacmeister wies in 20 Steinen nur 3mal Typhusbacillen nach.

Vielfach finden die Typhusbacillen in der Gallenblase so günstige Existenzbedingungen, daß sie sich oft außerordentlich lange Zeit daselbst halten können. So erwähnte Droba[475] einen Fall von Typhusbacillenbefund in der Gallenblase, bei dem die Typhuserkrankung 17 Jahre zurücklag. Bei einem ähnlichen Fall von Hunner-Writer[478] handelte es sich um einen Zeitraum von 20, bei dem v. Zinsser[487] erwähnten Fall von 16 Jahren. Aehnliche Befunde sind in der Literatur nicht vereinzelt. Diese Beobachtung ist epidemiologisch von höchster Bedeutung (s. später „Dauerausscheider“), da die Bacillen von der Gallenblase aus dauernd oder periodisch in den Darm und von hier wieder mit dem Stuhl ausgeschieden werden.

Die Frage, auf welchem Wege die Typhusbacillen in die Gallenblase hineingelangen, hat man in einer Reihe interessanter experimenteller Untersuchungen aufzuklären gesucht. Zuerst konnten Blackstein & Welch[492] bei mehreren Kaninchen, denen sie intravenös lebende Typhusbacillen injiziert hatten, diese in der Gallenblase der Tiere nachweisen, und zwar noch nach 128 Tagen, während alle anderen Organe vollständig frei von Typhusbacillen gefunden wurden. Zu etwa dem gleichen Ergebnis gelangten bei der Nachprüfung dieser Versuche Forster & Kayser[454]. Fast gleichzeitig hat ferner Dörr[493] in einer Reihe sehr exakter, schöner Tierversuche den Nachweis dafür zu erbringen versucht, daß die Typhusbacillen nur auf dem

Wege der Blutbahn in die Gallenblase gelangen können. Bei subkutaner, intraperitonealer und stomachaler Applikation blieb die Galle der Versuchstiere (Kaninchen) stets steril, ebenso wenn der Ductus cysticus vor der intravenösen Injektion unterbunden war. Dagegen fanden sich die Typhusbacillen stets in großen Mengen, oft in Reinkultur, in der Gallenblase wieder bei intravenöser Injektion auch nach Unterbindung des Ductus choledochus. Die kürzeste Frist, nach welcher sie in einem Falle in der Galle erschienen, betrug einerseits 8 Stunden, andererseits konnten reichliche Typhusbacillen noch nach 120 Tagen im Gallenblaseninhalt infizierter Tiere nachgewiesen werden. Der Zeitpunkt, bis zu dem die Bacillen aus der Gallenblase wieder spontan verschwanden, war ebenfalls verschieden. Nach den Untersuchungen von Dörr[49] halten sich die Bacillen nur dann längere Zeit in der Gallenblase, wenn, was allerdings häufig der Fall zu sein scheint, durch ihre Invasion entzündliche Prozesse der Gallenblasenschleimhaut bedingt werden. Interessant ist die Mitteilung des genannten Autors, daß es ihm gelungen sei, in zwei Fällen in den infizierten Gallenblasen Konkrementbildungen zu finden, in denen Typhusbacillen nachweisbar waren. Zu nicht genau denselben Ergebnissen gelangten J. Koch[495] und Chiarolanza[496]. Sie fanden zwar ebenfalls nach intravenöser Injektion bei Kaninchen die Bacillen schon sehr bald (2 Stunden) in der Gallenblase wieder. Nach ihren Untersuchungen kann aber einerseits auch die Einwanderung der Bacillen in die Gallenblase unmittelbar aus dem Darm durch den Ductus choledochus und andererseits von der Blutbahn her direkt durch die Kapillaren der Gallenblasenwand erfolgen. In diesen konnten die Autoren die Bacillen mikroskopisch nachweisen. Es ist sicher anzunehmen, daß auch beim Menschen die Infektion der Galle mit Typhusbacillen metastatisch auf dem Blutwege erfolgt.

7. Gelegentliche metastatische Eiterungen und Entzündungen.

Wie in den Roseolen, Niere und der Gallenblase fast regelmäßig so siedelt sich der Typhusbacillus, auf dem Blutwege verschleppt, gelegentlich auch an anderen Stellen des Körpers an und ruft daselbst metastatische Eiterungen und Entzündungen hervor. Ob der Typhusbacillus primär entzündlich wirkt oder nur sekundär auf von anderen speziellen Entzündungserregern vorbereitetem Boden, war lange Zeit Gegenstand eifriger wissenschaftlicher Diskussionen. Baumgarten[497], E. Fraenkel[498], Dunin[499], Klemm[500] u. a. traten für die letztere Auffassung ein. Andererseits liegt eine Reihe von Beobachtungen vor, nach denen der Typhusbacillus bei schon sehr frühzeitiger Untersuchung als alleiniger Erreger in Entzündungsherden gefunden wurde (Takaki & Werner[551], Bollack & Bruns[502] u. a.). Auch zahlreiche Tierversuche sprechen für die Möglichkeit des primären Charakters der metastatischen Typhuseiterungen. So konnten Orlow[503], Gasser[504], Neumann & Schäffer[505], Dupraz[506], Houl[507], Colzi[508], Ullmann[509], Tictine[510] sowie Dmochowski & Janowski[511] bei Versuchstieren durch Reinkulturen Eiterungen erzeugen. Letzteren gelang dieses in dem subkutanen Gewebe, den Meningen, den Hoden und zuweilen im Knochenmark bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden, wenn die Typhusbacillen einen bestimmten Virulenzgrad besaßen. Bei gleichzeitiger Einspritzung von Typhusbacillen und Staphylococcus aureus verschwanden die ersteren bis-

weilen aus den Abszessen und nur die Kokken blieben zurück. Den umgekehrten Vorgang beobachteten sie dagegen niemals.

Diese Untersuchungen sprechen durchaus für die primäre Rolle des Typhusbacillus als Entzündungserreger. Ueber Mischinfektionen mit Typhusbacillen siehe später, S. 777. Ausgedehnte Literaturangaben auf dem soeben besprochenen Gebiete finden sich bei DMOCHOWSKI & JANOWSKI[511], KEEN[512], DOPFER[513], HÖLSCHER[514] und HORTHON-SMITH[515], auf die hier verwiesen wird.

Die häufigsten gelegentlichen Metastasenbildungen des Typhusbacillus scheinen im Knochensystem, und zwar im Periost, seltener in den Gelenken und im Knochenmark aufzutreten. 47 derartige Fälle ohne Bacillennachweis teilt KEEN[512] mit. In Reinkultur wies zuerst VALENTIN[445] Typhusbacillen in einem Tibiaabszeß nach. Weitere Mitteilungen über periostale Typhuseiterungen finden sich unter anderem bei EBERMAIER[517], ACHALME[518], BARBACCI[519], WELCH, CHANTEMESSE & WIDAL[520], ULLMANN[509], DUBRAY[506], TICTINE[510], SULTAN[521], LAMPE[522], LEXER[523], MÜHSAM[524], CONRADI[525], BURDACH[114], UNGER[526], RICHARDSON[516], VENEMA[527], HESS[528]. Zuweilen treten osteomyelitische bzw. periostale Abszesse erst verhältnismäßig lange Zeit nach Ablauf des Typhus auf. In einem Falle von BUSCHKE[529] wurden Typhusbacillen 7 Jahre nach überstandenem Typhus in Reinkultur aus einem Knochenherd gezüchtet. Aehnliche Fälle nach 6 und $4^1/_2$ Jahren beobachteten PÉAU[530] und HÜBENER[531], weitere Mitteilungen dieser Art finden sich bei ORLOW[503], SULTAN[521], KEEN[512]. QUINCKE[532] konnte zuerst die spezifischen Bacillen regelmäßig im Knochenmark nachweisen, wo sie anscheinend lange Jahre vegetieren können, um in einzelnen Fällen meistens wahrscheinlich auf traumatischer Grundlage entzündliche Knochenherde zu veranlassen.

Vielfach kommt es nach Typhuserkrankungen nicht zur eigentlichen Eiterung, sondern nur zu schmerzhaften Knochverdickungen, die sich spontan wieder zurückbilden. Hierher gehören auch die von QUINCKE[533] zuerst beschriebenen Fälle von Spondylitis typhosa, Beobachtungen, die von KÖNITZER[534], SCHANZ[535], LOVETT[536], KÜHN[537], BONARDI[539] bestätigt wurden.

Ueber subkutane und intramuskuläre, durch Typhusbacillen hervorgerufene Eiterungen berichtete zuerst PRATT[539], der verschiedene derartige bakteriologisch untersuchte Fälle zusammenstellt. Ausschließlich durch Typhusbacillen hervorgerufene multiple Ulzerationen der Vulva und Vagina beschreibt LARTIGAN[540]. Hierher gehören ferner Beobachtungen von COLZI[508], HÖLSCHER[514], RAYMOND[541], SWIEZYNSKI[542], FASHING[543], ZAHRADNICKY[544], TICTINE[510], MELCHIOR[545], SPIRIG[444], PROCHASKA[546], BOLLACK & BRUNS[502], RICHARDSON[516], BLASIUS & KATHE[323], MARMANN[173]. Abszesse mit Bacillenbefund, die sich aus Roseolen entwickelt hatten, beschreibt O. MAYER[547]. Im Dekubitalsekret fanden sich ferner die spezifischen Bacillen nach STEIN[548]. Ueber Typhusbacillen in einem Furunkel berichtet endlich BENNECKE[549].

Im entzündeten Hoden und Nebenhoden wiesen kürzere oder längere Zeit nach Ablauf des Typhus als alleinige Bakterien den Typhusbacillus nach unter anderem TAVEL[550], MYA & BELFANTI[551], PEIN[552], GIRODE[553], STRASBURGER[554], BUNTS[555], MARCHILDON[576]. Zusammenstellungen derartiger allerdings nur zum Teil bakteriologisch

untersuchter Fälle finden sich bei Keen[512] und Do[556]. In den vereiterten Samenbläschen fanden Marchildon[576] und Pick[576a] den Typhusbacillus.

Vereiterung der Bartholinischen Drüsen mit Typhusbacillenbefund beschreiben Takaki & Werner[501].

Eitrige Prostatitis, bei welcher bakteriologisch allein Typhusbacillen festgestellt wurden, beobachteten Richardson[516] und Pick[576a].

Wiederholt sind eitrige Entzündungen der weiblichen Adnexe mit bakteriologischem Nachweis der Typhusbacillen erwähnt. In der Regel handelt es sich um Ovarialcysten (Werth[557], Wallgren[558], Engelmann[559], Widal[560], Dirmoser[561], Zantschenko[562], J. Koch[563], Maldague[564]). In einem Fall konnten die spezifischen Bacillen 12 Jahre nach überstandenem Typhus im Cysteneiter nachgewiesen werden. Sudeck[565] fand Typhusbacillen neben Kokken. Einen Fall von durch Typhusbacillen hervorgerufener eitriger Salpingitis beschreiben Galliard & Chaput[577]. Im Lochialsekret konnten Williams[612], Dobbin[613] sowie Blasius & Kathe[323] Typhusbacillen nachweisen. Doch ist es zweifelhaft, ob in diesen Fällen die Bacillen nicht sekundär in das Sekret hineingelangt sind.

Weitere häufigere Beobachtungen finden sich über den Befund von Typhusbacillen in der Schilddrüse (Colzi[508], Tavel[550], Krause & Hartog[566] u. a.). Ausnahmslos waren die Schilddrüsen vorher bereits krankhaft verändert.

In den Meningen und im Lumbalkanal wurden ferner die Bacillen beim Abdominaltyphus ebenfalls wiederholt als Erreger spezifischer Entzündung nachgewiesen. Eine Zusammenstellung von 11 derartigen Fällen von Meningitis mit ausschließlichem Typhusbacillenbefund findet sich bei Dmochowski & Jonowski[511]. Ueber weitere derartige Beobachtungen berichten Kamen[567], Kühnau[568], v. Stühlern[626], Adenot[627], Silva[628], Ohlmacher[569], Tarchetti[570], Fisher[571], Fernet[572], Breton[573], Stäubli[574], Southard & Richards[575]. Im Lumbalsekret fanden bei Typhus die spezifischen Bacillen Jemma[578], Guinon[579], Lewkowicz[580], Schütze[581], Silberberg[582], Schwartz[583], Sicard[584], Nieter[629]. In zwei von Schütze mitgeteilten Fällen konnten die Bacillen im Lumbalsekret vor dem Auftreten der Widalschen Reaktion nachgewiesen werden.

Als gelegentliche seltenere Lokalisationen des Typhusbacillus werden noch erwähnt abgesackte Bauchfell- bzw. subphrenische Eiteransammlungen (A. Fraenkel[585], Weichselbaum[586], Maydl[587], A. Schmidt[588], Caton & Thomas[589]), Abszesse in der Leber (Haushalter[590], Lannoir & Lyonet[591], Port[592], Venema & Grünberg[593], Sennert[594]). Perthes[595] konnte in einem solchen Leberabszeß Typhusbacillen neben Streptokokken nachweisen. Durch Typhusbacillen hervorgerufene Milzabszesse beobachteten Roux[598], Vincent[599], Haushalter[590], Kruse[600], Federmann[601], Esau[602] und Bandel[603], doppelseitige Mastitis Luigi[608]. Beschrieben werden ferner infolge Infektionen mit Typhusbacillen Vereiterungen der Parotis (Janowski[604]), der Paukenhöhle (Destrée[605]), der Augenhöhle (Panas[606]), des Tränensacks (Bucalossi[607]). Zu erwähnen sind schließlich noch die Befunde von Typhusbacillen in einem im Verlauf eines schweren Falles von Typhus auftretenden Wangennoma (Masucci[609], Ravenna[610]), das Vorkommen in Thromben der Vena

femoralis (HAUSHALTER[590], BENNECKE[549]), sowie in der weißen Substanz des Rückenmarks (CURSCHMANN[611]).

8. Mischinfektion bei Typhus.

Man muß unterscheiden die eigentliche Mischinfektion, d. h. eine unabhängig von dem Typhus und gleichzeitig neben diesem bestehende andere Infektion von der Sekundärinfektion, bei der sekundär andere Bakterien in die primär vom Typhusbacillus geschaffenen Eingangspforten eindringen.

Eigentliche Mischinfektionen sind beim Abdominaltyphus sehr viel seltener als Sekundärinfektionen. Hierher gehört die in den Tropen wohl nicht allzu selten beobachtete gleichzeitige Infektion mit Malaria — 30 solcher Fälle sind von LYON[614] zusammengestellt — und die seltenere Kombination mit Maltafieber (DREYER[615], KENNEDY[616]). Während der Fall von DREYER bakteriologisch nicht geklärt ist, konnten in dem von KENNEDY mitgeteilten post mortem aus der Milz Typhusbacillen neben den Erregern des Maltafiebers gezüchtet werden. Das gleichzeitige Vorkommen von Typhusbacillen im aspirierten Milzsaft und von Recurrensspirochäten im Blut beschreibt in einem Fall IPPA[617]. Ferner seien als einzelnes Vorkommnis erwähnt die gleichzeitige Infektion mit Milzbrand (KARLINSKY[618]) und die Infektion eines Cholerarekonvaleszenten mit Typhusbacillen (GIRODE[619]). Häufiger sind beobachtet worden die Mischinfektion mit Diphtherie (P. FRÄNKEL[620]), ferner mit Miliartuberkulose (KIENER & VILLARD[621], MEUNIER[622]). Ueber zwei Fälle von gleichzeitiger Scharlacherkrankung berichtet MEISSNER[623]. Beide Male wurden Typhusbacillen nachgewiesen. Gleichzeitiges Vorkommen von Typhus und Ruhr beobachtete REMLINGER[624]. NIETER & LIEFMANN[485] fanden gleichzeitig die Erreger des Typhus und den FLEXNERschen Ruhrbacillus im Stuhl von zwei Bacillenträgerinnen, deren eine an einem typischen Ruhranfall erkrankt war. Einen Fall von gleichzeitiger Infektion mit Amöbenruhr beobachtete MARTIN[636]. Verschiedentlich sind endlich Mischinfektionen mit dem Paratyphusbacillus Typ. B. beschrieben worden (KAYSER[630], CONRADI[631], GAEHTGENS[632], LEVY & GAEHTGENS[625], THOMAS[279], NIETER[635], POPP[646], BECKERS[633], BITTER[634]). In den meisten dieser Fälle handelt es sich um den gleichzeitigen Nachweis beider Bakterienarten in den Stuhlentleerungen bei Kranken bzw. gesunden Keimträgern, woraus naturgemäß das tatsächliche Vorhandensein einer Mischinfektion nicht ohne weiteres geschlossen werden darf. In einem von NOWOTNY[438] mitgeteilten Fall konnten Typhusbacillen im Blut und Paratyphusbacillen in einem Gaumengeschwür nachgewiesen werden. Nur in den Fällen von BECKERS und BITTER fanden sich Typhus- und Paratyphusbacillen gleichzeitig im Blut.

Sehr viel häufiger sind bei Abdominaltyphus Sekundärinfektionen. Das häufige Vorkommen von Staphylo- und Streptokokken bei posttyphösen Eiterungen veranlaßte sogar einige Autoren, wie z. B. BAUMGARTEN[497] alle im Verlauf des Typhus auftretenden Eiterungen als lediglich durch Kokken veranlaßt anzusehen, eine Ansicht, die heute mit Recht aufgegeben ist. Strepto- bzw. Staphylokokkenbefunde bei typhösen Eiterungen liegen in außerordentlich großer Anzahl vor (unter anderen EBERTH[637], DUNIN[499], E. FRAENKEL[498], E. FRAENKEL & SIMMONDS[638], BAUMGARTEN[497], FLEXNER[639], PENNATO[640], DOBBIN[613],

Prochaska[546], Vincent[641], Wassermann[642], Carter[643], Port[592], Bennecke[519], Roberts & Glynn[644], Moschkowitz[645]). Reichhaltige diesbezügliche Literaturangaben bei Dmochowski & Janowski[511]. Diese Beobachtungen beziehen sich auf Knochen- und Drüseneiterungen, Milz-, Leber-, Nierenabszesse, subkutane Eiterungen, Gehirnhaut-, Bauchfell- und Rippenfellentzündungen, bei denen sich Kokken als alleinige Erreger oder zusammen mit Typhusbacillen fanden. Auch Pneumokokken wurden häufig als sekundäre Infektionserreger gefunden, besonders bei im Verlaufe des Typhus auftretenden Erkrankungen der Atmungsorgane. Oefter finden sich ferner Sekundärinfektionen mit Bacterium coli beschrieben (Petruschky[649], Királyfi[647], Port[592]). Ob es sich in solchen Fällen um wirkliche Infektionen mit Colibacillen oder nur um ihre sekundäre Einwanderung handelt, ist noch nicht geklärt. Dagegen scheint das Bacterium coli häufiger als Erreger einer Bakteriurie bei Typhuskranken vorzukommen (Silvestrini[364], Blumer[414], Petruschky[648], Neufeld[387] u. a.).

9. Befunde bei atypischen Fällen ohne charakteristische pathologisch-anatomische Veränderungen.

Nicht allzu selten werden Fälle von bakteriologisch nachgewiesenem Abdominaltyphus beobachtet, bei denen die charakteristischen pathologisch-anatomischen Darmveränderungen nur sehr wenig ausgesprochen sind oder auch vollständig fehlen. Derartige Fälle von Typhus ohne Darmerkrankung sind früher und werden auch heute noch häufig als Typhusseptikämie gedeutet.

Am ehesten kann man von einer Typhusseptikämie noch sprechen bei der sog. fötalen Infektion des Neugeborenen oder Foetus, wie sie von Eberth[650], Hildenbrandt[651], Frascati[652], Ernst[653], Dürck[654], Horthon-Smith[655], Gaehtgens[656], G. Mayer[174] beobachtet ist. Hier handelt es sich in der Tat lediglich um eine primäre Blutinfektion des Kindes auf dem Wege der Blutbahn von der typhusinfizierten Mutter her und eventuell nachfolgende Vermehrung der spezifischen Bacillen in den kindlichen Organen. Die Infektion des Kindes braucht nicht unmittelbar im Anschluß an den mütterlichen Typhus zu erfolgen. In einem von Blumer[657] mitgeteilten Fall war die Mutter bereits vier Monate vor der Geburt des Kindes an Typhus erkrankt gewesen. Meistens handelt es sich um abgestorbene Föten oder kurz nach der Geburt gestorbene Kinder. Die Bacilleninvasion erfolgte stets durch Läsionen der Placenta beiderseits.

Auch bei Erwachsenen sind häufiger Fälle beschrieben und als „Typhusseptikämie“ gedeutet worden, in denen bei positivem Nachweis der Typhusbacillen im Blut oder in den Organen die für Typhus charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen des Darmes vollständig oder nahezu vollkommen fehlten (Chiari & Kraus[658], Karlinski[659], Banti[660], Bryant[661], Lartigan[662], Flexner & Harris[663], Du Cazal[664], Cheadle[665], Silvestrini[666], Nichols & Keenan[667], Turney[668], Mc. Phedran[669], Flexner[670], Blumenthal[671], Scheib[672], Barjou & Lesieur[673], Opie & Basset[674], Guizetti[675], Weichhardt[676], de Grandmaison[677], Stadelmann & Wolff-Eisner[678], Krokiewicz[679], Jores[680]). Der Nachweis der Bacillen gelang in vielen dieser Fälle im Blut, der Galle, Leber, den Nieren, der Milz, in einem Falle Lartigans im Harn. Solche Fälle als echte

Typhusseptikämien zu deuten, erscheint nicht ohne weiteres angängig. Wir verstehen unter Septikämie eine Allgemeinerkrankung, bei der die betreffenden Erreger nicht nur in die Blutbahn eindringen, sondern sich darin auch vermehren. Pathologisch-anatomisch finden sich bei septikämischen Prozessen als charakteristischer Befund kapilläre Bakterienembolien. Diese sowie eine tatsächliche Vermehrung der spezifischen Bacillen im kreisenden Blut haben sich beim Abdominaltyphus bisher niemals nachweisen lassen. Es handelt sich vielmehr beim Auftreten der Typhusbacillen im Blut um eine einfache Bakteriämie, denselben Vorgang des Uebertritts der Krankheitserreger in die Blutbahn, wie man ihn bei vielen anderen Infektionskrankheiten mehr oder weniger regelmäßig beobachtet. Auf diesem Wege der Blutbahn werden selbstverständlich die Bacillen in die Organe usw. verschleppt und bilden hier Metastasen.

Die negativen Darmbefunde trotz positiven Nachweises der Typhusbacillen im Blut bzw. den Organen lassen sich auf zweierlei Weise erklären.

Einmal kommen beim Abdominaltyphus zwischen weitgehenden ausgesprochenen Darmveränderungen und minimalen kaum wahrnehmbaren Läsionen des Darmes alle Uebergänge vor, unabhängig von der Schwere des Krankheitsfalles. Deshalb kann man wohl auch bei schweren unter dem Bilde der „Septikämie“ verlaufenden Fällen gelegentlich einmal minimale Veränderungen im Darm erwarten. Ja, diese Veränderungen können bei der Obduktion ohne Hinterlassung von Narben bereits wieder völlig verschwunden sein, z. B. wenn es lediglich zu einer geringen Rötung und Schwellung des lymphatischen Apparates des Darmes gekommen war. Das Primäre ist aber in allen diesen Fällen dann naturgemäß nicht die Blutinfektion, sondern die Ansiedelung der Typhusbacillen in dem Lymphapparat des Darmes. Das Bestehen einer tatsächlichen Infektion mit Typhusbacillen ohne bei der Obduktion erkennbare Darmläsionen muß man aber nach den oben mitgeteilten bakteriologischen Befunden als durchaus möglich anerkennen, nachdem es in mehreren solcher Fälle gelungen ist, deutliche spezifische Antikörperbildung im Blutserum nachzuweisen (Weichhardt[676], de Grandmaison[677], Krokiewicz[679]).

Eine weitere Erklärung für das Vorkommen der spezifischen Bacillen in Blut und Organen ohne Darmbefund ist die, daß es sich in vielen solcher Fälle in Wirklichkeit gar nicht um einen eigentlichen Typhus gehandelt hat, sondern daß die Bacillen bei Bacillenträgern (s. später) erst gelegentlich während des Verlaufes einer schweren nicht-typhösen Erkrankung in den weniger widerstandsfähig gewordenen Körper durch die Darmwand hindurch auf dem Lymph-Blutwege eingedrungen sind. Wir würden in solchen Fällen die sekundäre Invasion der Typhusbacillen auf die gleiche Stufe stellen müssen mit z. B. dem sekundären Eindringen von Pneumokokken oder Streptokokken in die Blutbahn und die Organe beim eigentlichen Abdominaltyphus. Auf diese Weise lassen sich wohl am einfachsten die Beobachtungen von Busse[681] erklären, der bei 2 Fällen schwerer Miliartuberkulose während des Lebens einwandfrei Typhusbacillen aus dem Blut isolieren konnte (vgl. auch Ditthorn, v. Leliwa, Lieberknecht und Schuster[683]). Die Autopsie ergab in diesen Fällen nicht die geringsten Anhaltspunkte für Abdominaltyphus. Leider ist der Nachweis der Bacillen in den Faeces und der Gallen-

blase nicht geführt worden. Hierdurch hätte die Annahme, daß es sich in diesem Falle tatsächlich um Bacillenträger gehandelt habe, bei denen die Typhusbacillen durch die tuberkulösen Läsionen der Darmschleimhaut hindurch in die Blutbahn eingedrungen sind, wesentlich gestützt werden können. Zwei weitere analoge Fälle von Busse[681] (1 Miliartuberkulose, 1 Pneumonie) lassen die obige Deutung nicht zu, da Obduktionsbefunde nicht vorliegen. Inwieweit bei Bacillenträgern infolge des Eindringens der Bacillen in die Blutbahn tatsächliche Autoinfektionen (Reinfektionen) mit Typhusbacillen vorkommen, bedarf ebenso wie die Frage der einfachen Invasion der Bacillen ins Blut noch weiterer Klärung. Es ist möglich, daß der von Kamm[682] beschriebene Fall, in welchem sich bei einer Bacillenträgerin die spezifischen Bacillen außer in der Gallenblase in fast allen inneren Organen und in einem Erweichungsherd des Gehirns fanden, durch Autoinfektion zu erklären ist. Weitere Untersuchungen auf dem Gebiete der von Busse gemachten Beobachtungen und ihre Häufigkeit erscheinen ebenfalls sehr notwendig, weil bei häufigerem Vorkommen solcher Fälle naturgemäß der Wert der diagnostischen Blutkultur bei Typhus unter Umständen eine erhebliche Einschränkung erleiden müßte.

VI. Die Auffassung des Typhus als Krankheit vom bakteriologischen Standpunkte aus.

Hinsichtlich der Deutung des Typhus als Krankheit vom bakteriologischen Standpunkt aus ist zunächst zu erwähnen, daß Eberth[684] zuerst die spezifischen Bacillen bei 23 untersuchten Typhusfällen 12mal in Schnitten von Mesenterialdrüsen und 6mal in Milzschnitten mikroskopisch nachweisen konnte. Unabhängig hiervon gelang R. Koch[685] derselbe Befund bei etwa der Hälfte der untersuchten Fälle in den tieferen Schichten der Darmschleimhaut, ferner in der Milz, der Leber, den Nieren. W. Meyer[686] fand dann in 16 von 20 untersuchten Fällen die Bacillen hauptsächlich in Schnitten von intakten geschwollenen Follikeln. Besonders erwähnenswert ist ein von Meyer mitgeteilter Befund, bei dem in einem Falle ganz im Beginn der Erkrankung zwar eine hochgradige Schwellung der Peyerschen Haufen und Solitärfollikel, jedoch kein Defekt der Darmschleimhaut noch eine Vergrößerung der Mesenterialdrüsen festgestellt werden konnte. Die Bacillen konnten in großer Menge in den infiltrierten Follikeln und von hier aus ausgehend in der Mucosa und Submucosa nachgewiesen werden. Dieser ganze Befund spricht sehr für die Richtigkeit der Auffassung, daß der primäre Infektionsort beim Abdominaltyphus in den lymphatischen Elementen des Darmes zu suchen sei.

In Bestätigung und Erweiterung der bisherigen Befunde konnte dann Gaffky[11] durch sorgfältige Untersuchungen von 28 untersuchten Fällen 26mal die Bacillen in Schnitten von Milz, Mesenterialdrüsen, Nieren und Leber nachweisen. Außerdem gelang es ihm zuerst, den Typhusbacillus an Milz und Leber reinzuzüchten.

Bei der Besprechung der vorliegenden Frage interessiert uns zunächst das auch von vielen anderen Seiten immer wieder auch kulturell bestätigte regelmäßige Vorkommen der spezifischen Bacillen in den Mesenterialdrüsen (Levy & Gaehtgens[317], Bayer[332] u. a.). In ihnen

haben wir zweifellos die ersten Hauptdepots der Typhusbacillen zu sehen.

In die Mesenterialdrüsen gelangen die Bacillen von der Schleimhaut des Verdauungstraktus aus, der als ihre Eintrittspforte in den Körper zu betrachten ist. In seinem oberen Abschnitte zeigen die Balgdrüsen der Zunge, sowie die Tonsillen und seltener die Halslymphdrüsen geringe Schwellung. Oefter sind Ulzerationen der Gaumenbögen beschrieben worden. Im Magen und oberen Dünndarm konnte Proskauer[687] charakteristische Typhusgeschwüre feststellen, allerdings ohne Bacillenbefund. v. Drigalski[688] konnte Typhusbacillen aus dem sauren Magenschleim, dem Zungenbelag, von den Tonsillen und aus der Speiseröhre isolieren. Fast regelmäßig sind die Bacillen im Duodenum, ihrer eigentlichen Fundstätte im Darmtraktus nachweisbar (Fornet[689] u. a.). In den unteren Abschnitten des Darmes werden sie seltener, um schließlich im Rectum allmählich zu verschwinden (Forster & Kayser[690], Fornet[689]).

In der ersten Zeit nach der Infektion findet im Darm eine nennenswerte Vermehrung der Bacillen wohl kaum statt. Sie gelangen vielmehr durch die Schleimhaut hindurch auf dem Wege über den lymphatischen Apparat des Darmes (Peyersche Haufen und Solitärfollikel) zunächst in die Mesenterialdrüsen und von hier in das zirkulierndc Blut und in Milz, Knochenmark, Körperlymphdrüsen (Schmidt[333]), Nieren und Gallenblase (Brion & Kayser[330], Levy & Gaehtgens[317], Lentz[331]).

Ob für den Durchtritt der Bacillen eine Schädigung der Darmschleimhaut Bedingung ist, ist noch nicht sicher geklärt. Bähr[691] ist der Ansicht, daß die dem Hackfleisch beigemengte schweflige Säure eine infektionsbefördernde Schädigung der Schleimhaut verursache. Weinberg[692] konnte experimentell von 2 Affen, deren Darmentleerungen reichlich Eier von Trichocephalus aufwiesen, einen künstlich mit Typhusbacillen nach 2 Tagen infizieren. Er glaubt, daß auch beim Menschen unter analogen Verhältnissen die Anwesenheit der Parasiten die Darmschleimhaut schädigend beeinflusse. Diese Annahme konnte jedoch durch die Untersuchungen von Chantemesse & Rodriguez[693] nicht gestützt werden, welche bei systematischen Untersuchungen der Faeces Typhuskranker auf Eingeweidewürmer, speziell Trichocephalus, zu durchaus negativen Resultaten gelangten. Ebenso hatte schon vorher Stiles[694] gelegentlich einer größeren Typhusepidemie feststellen können, daß bei 92,5 Proz. der Erkrankten keine Eingeweidewürmer in den Entleerungen vorhanden waren. In Milz und Knochenmark geht die hauptsächliche Vermehrung der Bacillen vor sich. Daß im Blut selbst eine nennenswerte Vermehrung stattfindet, ist unwahrscheinlich. Bäumler[336] macht gegen die Annahme einer primären Blutsepsis (Schottmüller[258], Sanarelli[337], Ruata[338]) und einer anfänglichen Vermehrung der Krankheitserreger im Blut die Tatsache geltend, daß die durch das Eindringen der Bacillen bedingte Schwellung im Anfangsstadium des Typhus auf Darmfollikel und Mesenterialdrüsen beschränkt ist, andere Lymphdrüsen dagegen noch frei sind. Vereinbar mit der Auffassung Schottmüllers ist ferner auch schwer die wiederholt gemachte Beobachtung, daß beim Nachweis sehr zahlreicher Bacillen im zirkulierenden Blut sich nach längerem Verlauf der Krankheit gar keine oder nur sehr geringe Veränderungen des follikulären Lymphapparates am

Darm vorfanden, während doch eher das Gegenteil zu erwarten gewesen wäre (Jochmann[276]). Den Nachweis für eine tatsächliche Vermehrung der Bacillen im Blut zu erbringen, ist bisher noch nicht gelungen. Gegen die Annahme einer Vermehrung im Blut sprechen auch bis zu einem gewissen Grade die Beobachtungen über das Schicksal von beim Tier in die Blutbahn gebrachten Typhusbacillen. So fand Arima[339] bereits 30 Minuten nach der Injektion beim Kaninchen keine Typhusbacillen mehr im Blut. Die stärkste Ablagerung hatte in der Milz und im Knochenmark stattgefunden. In der Galle waren sie am längsten nachweisbar. Im Blut findet auch beim Menschen vielmehr sehr wahrscheinlich ein massenhafter Zerfall und Zugrundegehen von Typhusbacillen statt. Hierbei werden ihre Endotoxine frei und rufen die schweren Intoxikationserscheinungen (Benommenheit etc.) hervor. Dagegen bildet die Galle, die auf dem Blutwege infiziert wird, auch beim Menschen den hauptsächlichsten Ansiedelungsort der Bacillen, wo sie sich am längsten halten können. Von hier aus gelangen sie schubweise in den Darm, aus dem sie mit den Faeces ausgeschieden werden (Forster[334, 335]). In dieser Zeit sind die Bacillen dann erst hauptsächlich in den Darmentleerungen nachweisbar (2. und 3. Krankheitswoche). Trotzdem können aber die Typhuserreger, wie wir aus den Untersuchungen von Conradi[340], G. Mayer[695] u. a. wissen, bereits im Inkubationsstadium mit den Darmentleerungen ausgeschieden werden. Voraussichtlich sind die Bacillen in diesem Falle vom strömenden Blut aus, wahrscheinlich bereits auf dem Wege durch die Gallenblase in den Darm gelangt. Möglicherweise sind aber auch noch andere Wege — Lymphbahnen — vorhanden, auf denen die Bacillen ohne Vermittelung der Gallenwege aus dem Blut wieder in den Darm ausgeschieden werden können. Wie nämlich Ribadeau-Dumas & Harvier[341] experimentell beweisen konnten, erschienen bei Kaninchen in die Ohrvene eingespritzte Typhusbacillen auch im Darm der Tiere, wenn vorher der Ductus choledochus unterbunden worden war. Dabei bevorzugten die Bakterien immer gewisse Darmabschnitte für ihren Durchtritt, z. B. den Appendix.

Trotz des Bedürfnisses, noch Einzelheiten aufzuklären, wird man doch im allgemeinen nicht fehlgehen, wenn man den Abdominaltyphus als Infektionskrankheit mit sekundärer Bakteriämie, nicht jedoch als primäre durch den Typhusbacillus hervorgerufene Septikämie auffaßt. Nochmals kurz zusammengefaßt, werden wir den Abdominaltyphus als Infektionskrankheit in der Weise erklären, daß zunächst die spezifischen Erreger in den Verdauungstractus eindringen. Hier werden primär die Lymphelemente des Darmes befallen. Von ihnen aus erfolgt die Einwanderung der Bacillen in die regionären Mesenterialdrüsen und nun auf dem Lymphblutwege der Einbruch in das zirkulierende Blut. Auf dem Blutwege geht dann die Verschleppung der spezifischen Bacillen in die Organe Milz, Körperlymphdrüsen, Knochenmark, Nieren und besonders die Leber und Gallenblase vor sich. Von letzterer aus, welche den Hauptansiedelungsort und die letzte Aufenthaltsstätte der Bacillen im infizierten Körper darstellt, findet mit der Galle eine in der Regel schubweise Einschwemmung der Erreger in den Darm statt. Erst in dieser Zeit sind dann die Bacillen in großer Menge im Stuhl, mit welchem sie ausgeschieden werden, nachweisbar. Vom Darm aus direkt werden die Bacillen nur beim Zerfall der Typhus-

geschwüre den Faeces beigemischt. In einer nicht geringen Zahl von Fällen siedeln sich die Bacillen nach abgelaufenem Typhus längere Zeit, unter Umständen auch dauernd, in der Gallenblase, zum Teil auch im Harnapparat an, um ständig oder periodisch immer wieder mit dem Stuhl bzw. Harn ausgeschieden zu werden (Bacillenträger).

Literatur.

1. Müller, E., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 53, **1909**.
2. Bail & Rubritius, ebd., Bd. 43, **1907**.
3. Fischer, Klin. Jahrb., Bd. 22, **1909**.
4. Lösener, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 11, **1895**.
5. Terni, Ann. dell'inst. d'ig. sperim. di Roma, Vol. 3, **1893**.
6. Germano & Maurea, Zieglers Beitr., Bd. 12, **1893**.
7. Zettnow, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, **1899**.
8. Peppler, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 29, **1901**.
9. Kühnemann, ebd., Bd. 53, **1909**.
10. — ebd., Bd. 57, **1911**.
11. Gaffky, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
12. Birch-Hirschfeld, Arch. f. Hyg., Bd. 7, **1887**.
13. Chantemesse & Widal, Arch. d. physiol. norm. et pathol., **1887**.
14. Buchner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, **1888**.
15. Pfuhl, ebd.
16. Ali-Cohén, Ref. Baumgartens Jahresber., **1887**, S. 153.
17. Müller, L., Arb. a. d. bakt. Inst. d. Hochschule Karlsruhe, Bd. 1, S. 113.
18. Almquist, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, **1908**.
19. Liborius, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, **1886**.
20. Fränkel & Simmonds, ebd., Bd. 2, **1887**.
21. — — Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus, Hamburg **1886**.
22. Ali-Cohén, De Typhus-Bacil., Groningen **1888**.
23. Heim, Münch. med. Wochenschr., **1889**, Nr. 24.
24. Belfanti, Riv. ital. gen. d. clin. med., **1890**.
25. Kruse, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 17, **1894**.
26. Pfuhl, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1888**, H. 9 u. 10.
27. Chantemesse & Widal, Bull. méd., **1891**, p. 305.
28. Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, **1889**.
29. Telle & Huber, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, **1911**.
30. Maassen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 9, **1894**.
31. Lewandowski, Deutsche med. Wochenschr., **1890**, S. 1186.
32. Chantemesse, Sem. méd., **1894**, p. 215.
33. Weyland, Arch. f. Hyg., Bd. 14, **1892**.
34. Orlowski, Russki Wratsch, **1893**, Nr. 48.
35. Lunkewitz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, **1894**.
36. Hugounenq & Doyon, Compt. rend. soc. biol., **1898**, p. 385, 657, 1135.
37. Grimbert, ebd., p. 835.
38. Zinno, Rif. med., **1893**, p. 218.
39. Erdmann & Winternitz, Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 982.
40. Petruschky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, **1889** u. Bd. 7, **1890**.
41. — ebd., Bd. 19, **1896**.
42. Altschüler, Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 864.
43. Kutscher & Meinicke, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, **1906**.
44. Boit, Einfache und sichere Identifizierung der Typhusbacillen. Jena, G. Fischer, **1905**.
45. Smith, Th., Centralbl. f. Bakt., Bd. 7 u. 8, **1890**, Bd. 11, **1892**.
46. Chantemesse & Widal, Sem. méd., **1891**, p. 415, 451.
47. Dunbar, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1892**.
48. Malvoz, Arch. d. méd. expér., **1891**, p. 599.
49. Capaldi & Proskauer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23, **1896**.
50. Durham, Journ. of experim. med., Vol. 5, **1901**.
51. Smith, Journ. of the Boston soc., Vol. 2, **1898**.
52. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, **1893**, Bd. 18, **1895**.
53. Barsiekow, Wien. klin. Rundschau, **1901**, Nr. 44.
54. Klopstock, Berl. klin. Wochenschr., **1902**.

55. Neufeld, Dieses Handb., 1. Aufl., Abdominaltyphus.
56. Blachstein, Arch. d. sc. biol. d. St-Pétersbourg, T. 1, **1892**, T. 1, **1894**.
57. Péré, Ann. Pasteur, **1892**.
58. Graziani, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., T. 9.
59. Cesaris-Demel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, **1898**.
60. Gorbounoff, Ref. Baumgartens Jahresber., **1899**.
61. Cesaris-Demel, Centralbl. f Bakt., Bd. 26, **1899**.
62. Romond, Compt. rend. soc. biol., **1896**, p. 883.
63. Mac Concey, Lancet, **1900**, 7. Juli; Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, **1900**.
64. Kaufmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, **1891**.
65. Davalos, ref. ebd., Bd. 12, **1892**.
66. Harrison & Vanderleck, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, **1909**.
67. Bernstein, ebd., Bd. 50, **1909**.
68. Rothberger, ebd., Bd. 24, **1898**.
69. Scheffler, ebd., Bd. 28, **1900**.
70. v. Sommaruga, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1892**, Bd. 15, **1893**.
71. Granchez & Deschamps, Arch. de méd. expér., **1899**, p. 39.
72. Nöggerath, Fortschr. d. Med., **1888**, Nr. 1.
73. Gasser, Arch. de méd. expér., **1890**, Nr. 6.
74. Marpmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, **1894**.
75. Robin, Compt. rend. soc. biol., **1897**, p. 49.
76. Mankowski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, **1900**.
77. Wolff, ebd., Bd. 27, **1900**.
78. Buchholz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56, **1907**.
79. Calandra, Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.
80. Dieudonné, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 11, **1895**.
81. Inghilleri, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, **1894**.
82. Lippers, Compt. rend. soc. biol., T. 66, **1909**.
83. Schild, Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, **1893**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, **1894**.
84. Abel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, **1894**.
85. Thoinot & Brouardel, Sem. méd. **1898**, p. 126.
86. Markus, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, **1898**.
87. Braun, Arch. d. sc. biol. St-Pétersb., T. 8, **1900**.
88. Gorini, Giorn. della reale soc. ital. d'ig., **1894**, p. 287.
89. Piorkowski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, **1896**.
90. Wurtz, Sem. méd., **1891**, p. 491; Arch. d. méd. expér. etc., **1892**, p. 85.
91. Silvestrini, Riv. gener. d. clin. med., **1891**, Nr. 23 u. 24.
92. Laschtschenko, Hyg. Rundsch., **1899**, S. 105.
93. Fraenkel, C., ebd., **1894**, S. 769.
94. Maassen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 9.
95. Crescenzi, Riv. clin. e. terapeut., **1892**, p. 459.
96. Pollack, Centralbl. f. inn. Med., **1896**, Nr. 31.
97. Pasquale, Giorn. med. del R. Eserc. e della R. Mar., **1891**.
98. Kruse & Pasquale, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, **1894**.
99. Pansini, Rif. med., **1893**, Nr. 95—99.
100. Holz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 8, **1890**.
101. Kruse, Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, **1894**.
102. Klinger, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, **1902**.
103. Baumann, Arb. a. d. Kais. Ges,-Amt, Bd. 29, **1908**.
104. Gräf, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, **1906**.
105. Löffler, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 289.
106. — ebd., **1907**, S. 1581.
107. Löffler, Walter, Dibbelt & Wehrlin, ebd., **1909**, S. 1297.
108. Pfeiffer, A., Deutsche med. Wochenschr., **1885**, S. 500.
109. Seitz, Studien zur Typhusätiologie, München **1886**.
110. Vilchour, Lancet, **1886**, 17. July.
111. Merkel, Münch. med. Wochenschr., **1886**, S. 491.
112. Wathelet, Ann. Pasteur, **1895**, p. 252.
113. Scholz & Krause, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 41, **1900**.
114. Burdach, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 41, **1902**.
115. v. Drigalski & Conradi, ebd., Bd. 39, **1902**.
116. Capaldi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23, **1896**.
117. Richardson, Brit. med. Journ., **1897**, II, p. 1842.
118. Rawitsch-Stscherba, ref. Hyg. Rundsch., Bd. 3, 392.
119. Elsner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, **1895**.
120. Chizzola, Settimana med., **1896**, Nr. 28.

121. Rémy, Ann. Pasteur, Vol. 14, **1900**.
122. Ali-Cohen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 8, **1890**.
123. Pasquale, ref. Baumgartens Jahresber., **1891**, S. 249.
124. Gabritschewski, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, **1900**.
125. Landmann, ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, S. 325.
126. Piorkowski, Berl. klin. Wochenschr., **1899**, S. 145; Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Vereinsbeilage Nr. 7 u. 44; Münch. med. Wochenschr., **1900**. S. 87.
127. Schütze, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 31, **1899**.
128. Wittich, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, **1899**.
129. Gebauer, Fortschr. d. Med., Bd. 18, **1900**.
130. Bischoff & Menzer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 35, **1900**.
131. Herford, ebd., Bd. 34, **1900**.
132. Mayer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, **1900**.
133. Clemm, Diss. Gießen, **1900**.
134. Peppler, Diss. Erlangen, **1901**.
135. Barone, Ann. d'ig. sper., Vol. 10, **1900**.
136. Galai, ref. Baumgartens Jahresber., **1900**, S. 208.
137. Unger & Portner, Münch. med. Wochenschr., **1899**, S. 1737.
138. Hayaschikawa, Hyg. Rundsch., **1901**, Nr. 19.
139. Schottmüller, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**.
140. Rosenthal, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 55, **1895**.
140a. Hiss, Journ. of exper. Med., Vol. 2, **1897**.
141. Park, Brit. med. Journ., **1897**, II, 1778.
142. Staddart, Journ. of Pathol., Vol. 4. **1896**.
143. Weil, Hyg. Rundsch., **1901**, Nr. 10.
144. Krause, Arch. f. Hyg., Bd. 44, **1902**.
145. Hesse, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
146. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 58, **1908**.
147. Pfuhl, E., zit. nach Lösener, 4.
148. Wurtz, Arch. de méd. expér. etc., **1892**, p. 85, 383.
149. Silvestrini, Riv. gener. di clin. med., **1892**, p. 330 u. 394.
150. Kashida, Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, **1897**.
151. Mathews, ref. ebd., Bd. 16, **1894**.
152. v. Drigalski & Conradi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, **1902**.
153. Engling & Grassberger, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 14.
154. Kayser, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
155. Hirschbruch & Schwer, Hyg. Rundsch., Bd. 13, **1903**.
156. Klinger, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24, **1906**.
157. Fromme, Aetiologie des Typhus und Paratyphus. Ergebn. d. allg. Pathol. etc. von Lubarsch & Ostertag, Bd. 13, **1909**.
158. Küster, Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 7.
159. Krause, Sitz.-Ber. d. Ges. f. vaterländ. Kultur, **1904**.
160. Dönitz, Festschr. z. 60. Grburtstag von R. Koch, **1903**.
161. Herberich, Diss. Würzburg, **1904**.
162. Krause & Stertz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, **1903**.
163. Lipschütz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 35. **1903**.
164. Bussenius, Festschr. f. Senator, **1904**.
165. Herbert, Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 472.
166. Bohne, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, **1908**.
167. Bötticher, Hyg. Rundschau, **1910**, Nr. 12.
168. Ditthorn, ebd., **1907**, Nr. 6.
169. Fromme, ebd., **1907**, Nr. 15.
170. Gräf, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, **1906**.
171. Hecker & Otto, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1909**, H. 22.
172. Küster, Hyg. Rundsch., **1909**, Nr. 8.
173. Marmann, ebd., **1908**, Nr. 17.
174. Mayer, G., Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, **1909**.
175. Lüdtke, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 1161.
176. Reischauer, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**.
177. Grimm, Hyg. Rundsch., **1904**, Nr. 14.
178. Klinger, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
179. Simon, Klin. Jahrb., Bd. 17, **1906**.
180. Bock, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24, **1906**.
181. — ebd., Bd. 25, **1907**.
182. Schuster, Hyg. Rundsch., **1910**, Nr. 11.
183. Klinger, Diss. Straßburg, **1904**

184. Gaehtgens, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**.
185. Küster, Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 7.
186. Hagemann, ebd., **1904**, S. 632.
187. Endo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1903**.
188. Marschall, ebd. Bd. 38, **1905**.
189. Petkowitsch, ebd., Bd. 36, **1904**.
190. Gaehtgens & Brückner, ebd., Bd. 53, **1910**.
191. Kathe & Blasius, ebd., Bd. 52, **1909**.
192. Marx, v. Leuthold-Gedenkschrift, **1906**.
193. Herford, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24, **1906**.
194. Herberich, Diss. Würzburg, **1904**.
195. Clauditz, Hyg. Rundsch., **1904**, S. 718.
196. Ruata, Centralbl. f. Bakt., **1904**, S. 576.
197. Müller, Th., Diskuss. in d. Fr. Verein. f. Mikrobiol., **1906**; ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 1733.
198. Scheller, ebd.
199. Fürntratt. Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**.
200. Werbitzki, Arch. f. Hyg., Bd. 61, **1909**.
201. Chantemesse, Sém. méd., **1902**, p. 171.
202. Omelianski, Arch. d. sc. biol. de St-Pétersb., T. 12; ref. Hyg. Rundschau, **1907**, S. 1131.
203. Guth, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, **1909**.
204. Oldekop, Hyg. Rundsch., **1904**, S. 927.
205. Kindborg, E. & A., Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
206. Doepner, ebd., Bd. 50, **1909**.
207. v. Wunschheim & Ballner, Hyg. Rundsch., **1910**, Nr. 1.
208. Hoffmann & Ficker, Hyg. Rundsch., Bd. 14, **1904** u. Arch. f. Hyg., Bd. 49, **1904**.
209. Roth, Hyg. Rundsch., Bd. 13, **1903**, u. Arch. f. Hyg., Bd. 49, **1904**.
210. v. Jaksch & Rau, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, **1904**.
211. Friedel, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1905**, H. 3.
212. Lubenau, Hyg. Rundsch., **1907**, Nr. 17.
213. Kloumann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, **1904**.
214. Courmont & Lacomme, Journ. de physiol. et de pathol. gén., **1904**, Nr. 2.
215. Birt, Brit. med. journ., **1905**, II, p. 1010.
216. Hammerschmidt, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, **1906**.
217. Löffler, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 36, Ver.-Beil.
218. Királyfi, Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, **1906**.
219. Doebert, Arch. f. Hyg., Bd. 59, **1906**.
220. Neumann, G., ebd., Bd. 60, **1907**.
221. Fürth, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
222. Nowack, Arch. f. Hyg., Bd. 53, **1905**.
223. Schindler, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, **1909**.
224. Lentz & Tietz, Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 49 u. Klin. Jahrb., Bd. 14, **1905**.
225. Leuchs, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 33.
226. Vial, Hyg. Rundsch., **1907**, Nr. 22.
227. Jorns, ebd., **1904**, H. 15.
228. Mayer, O., Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, **1910**.
229. Neisser, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 48.
230. Sobernheim, Sitz.-Ber. d. Deutsch. Med.-Beamt.-Ver., Danzig **1904**.
231. Schumacher, Klin. Jahrb., Bd. 21, **1909**.
232. Wolf, Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 2.
233. Fischer, B., Klin. Jahrb., Bd. 15, **1905**.
234. Müller, A., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, **1910**.
235. Pachnio & Schuster, Hyg. Rundsch., **1910**, Nr. 16.
236. Padlewski, Russky Wratsch, **1908**, Nr. 12; ref. Hyg. Rundsch., **1909**, Nr. 9 u. ebd., **1909**, S. 813.
237. Grimm, Hyg. Rundsch., **1909**, Nr. 14.
238. Megele, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, **1909**.
239. Dunschmann, Ann. Pasteur, **1909**, Nr. 1.
240. Fürth, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1907**.
241. Peabody & Pratt, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, **1908**.
242. Klein, E. A., Lancet, **1907**, p. 4396.
243. Leuchs, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56, **1907**.
244. Conradi, Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 1523 u. Sitz.-Ber. d. Fr. Ver. f. Mikrobiol., **1908**, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, Ref.

245. Kypke-Burchhardi, Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 21.
246. Werbitzki, Arch. f. Hyg., Bd. 61, **1909**.
247. Mc Weeney, 77. Verhandl. d. Brit. med. assoc., **1909**; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, **1910**.
248. Bitter, Vortr. in der Med. Ges. zu Kiel; ref. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 13.
249. Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 48.
250. Stahr, Hyg. Rundsch., **1910**, H. 3.
251. Zielleczky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, **1902**.
252. Grünbaum & Hume, Brit. med. journ., **1902**, I, S. 1473.
253. Moore, ebd., März **1902**.
254. Martinotti, Rif. med., **1904**, Nr. 28.
255. Segin, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, **1903**.
256. Kühnau, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 25, **1897**.
257. Castellani, La settimana med., **1899**, Nr. 3.
258. Schottmüller, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 2; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**.
259. Conradi, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 2.
260. Neufeld, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30, **1899**.
261. Busquet, La presse méd., **1902**, p. 593.
262. Berri, Clin. med. ital., **1904**, Nr. 8; ref. Centralbl. f. Bakt., **1904**.
263. Perquis, Contrib. à l'étude de la présence du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques, Paris **1904**.
264. Memmi, Rif. med., **1904**, Nr. 31 u. 32.
265. Ruediger, Transact. of the Chicago pathol. soc., **1903**, Jan. 12.
266. Orlowsky, Russky Wratsch, **1903**, Nr. 9; ref. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 19.
267. Meyer, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 63, H. 5/6.
268. Courmont & Lesieur, Journ. de physiol. et de pathol. gén., **1903**, p. 333.
269. Rolly, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 24.
270. Epstein, Americ. Journ. of med. science, August **1908**.
271. Wiens, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 19.
272. Bie, Ugeskrift for Läger, **1907**, Nr. 31—33; ref. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 45.
273. Harrison, Journ. of the Royal Army med. corps, **1906**, August.
274. Curschmann, Sitz.-Ber. d. med. Gesellsch. zu Leipzig, **1903**, 7. Juli.
275. Möller, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 7, H. 4.
276. Jochmann, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 54, **1904**.
277. Ryttenberg, Journ. of med. research., Vol. 20. Nr. 1.
278. Müller & Gräf, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.
279. Thomas, Klin. Jahrb., Bd. 17, **1907**.
280. Sachs-Müke, ebd., Bd. 21, **1909**.
281. Kirstein, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 2270.
282. Meyerstein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.
283. Mac Concey, Journ. of hyg., Vol. 8, p. 322.
284. Conradi, Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 1655.
285. Kayser, ebd., **1906**, S. 1953.
286. — ebd., **1907**, Nr. 22.
287. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, **1906**.
288. Schweinburg, Wien. klin. Wochenschr., **1910**, S. 317.
289. Lüdke, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 2.
290. Zeidler, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.
291. Todd, Journ. of the Royal Army med. corps, Vol. 54, **1910**.
292. Baumann & Rimpau, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1908**.
293. Blasius, Hyg. Rundsch., **1910**, Nr. 7.
294. Buchholz, Diss. Leipzig, **1906**.
295. v. Stühlern, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.
296. Gildemeister, Hyg. Rundsch., **1907**, Nr. 7.
297. Királyfi, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 68.
298. van Loghem, Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., **1907**, I, Nr. 3.
299. Neumann, Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 8.
300. Silberberg, Centralbl. f. inn. Med., **1908**, Nr. 37.
301. Stade, Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 9.
302. Veil, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 36.
303. Gennari, Rif. med., **1907**, Nr. 41.
304. v. Leliwa & Schuster, Hyg. Rundsch., **1909**, Nr. 17.

305. Meyerstein, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 38 u. 40.
306. Conradi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, **1909**.
307. Schüffner, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 35.
308. Roosen-Runge, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.
309. Meyerstein-Rosenthal, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 1432.
310. Klodnitzky, Centralbl. f. Bakt., **1908**, ref. Bd. 41 u. ebd., Bd. 58, Orig., **1911**.
311. Gildemeister, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, **1910**.
312. Pöppelmann, Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 947.
313. Canon, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 1383.
314. Fraenkel, C., Hyg. Rundsch., **1906**, Nr. 17.
315. Schuster, ebd., **1911**, Nr. 13.
316. Courmont, Soc. des hôp. de Paris, **1901**, u. Sem. méd., **1902**, p. 6.
317. Levy & Gaehtgens, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, **1908**.
318. Widal & Digne, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, **1906**, Nr. 36.
319. Müller, Ch., Med. Klinik, **1908**, Nr. 26.
320. Poggenpohl, Russky Wratsch, **1907**, Nr. 41, cit. nach Stühlern, 295.
321. Müller, R., Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 24.
322. Kurpjuweit, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
323. Blasius & Kathe, Hyg. Rundsch., **1909**, Nr. 9.
324. Pane, Riv. med. **1903**.
325. Hirsch-Quillen-Levy, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 46, **1906**.
326. Treupel, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 39.
327. Wassiljeff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
328. Beckers, Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 6.
329. Fornet, Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 1053.
330. Brion & Kayser, 77. Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte, **1905**.
331. Lentz, Med. Klinik, **1907**, Nr. 10.
332. Bayer, Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 20, **1909**, Ergänz.-H.
333. Schmidt, ebd., **1907**, Nr. 15.
334. Forster, Sitz.-Ber. d. Unterelsäss. Aerztevereins zu Straßburg v. 24. Nov. 1906; ref. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 1.
335. — Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte, **1907**, ref. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 42.
336. Bäumler, Internat. Hygienekongreß, **1907**.
337. Sanarelli, Il Policlinico, **1903**, Nov.
338. Ruata, Rif. med. **1903**, Nr. 47.
339. Arima, Arch. f. Hyg., Bd. 73, **1911**.
340. Conradi, Klin. Jahrb., Bd. 17 u. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 41.
341. Ribadeau-Dumas & Harvier, Compt. rend. soc. Biol., **1910**, p. 181.
342. Busse, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 21.
343. Neuhauss, Berl. klin. Wochenschr., **1886**, Nr. 6 u. 24.
344. Thiemich, Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 34.
345. Rütimeyer, Centralbl. f. klin. Med., **1887**, Nr. 9.
346. Singer, Wien. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 15.
347. Grawitz, Charité-Annalen, Bd. 17, **1892**.
348. Curschmann, Der Unterleibstyphus, Monographie, **1898**.
349. — Münch. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 48.
350. Widenmann, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1901**, S. 44.
351. Richardson, Philadelphia med. journ., **1900**, March 3; Journ. of the Boston soc. of med. sc., Vol. 4, **1900**.
352. Seemann, Wien. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 22.
353. Kasarinoff, Russky Wratsch, **1903**, Nr. 22; ref. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 47.
354. Polaceo & Gemelli, Centralbl. f. inn. Med., **1902**.
355. Schmiedicke, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1905**, H. 5.
356. Menzer, zit. nach Schmiedicke, 355.
357. Exner, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1905**, H. 2.
358. Gossner, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 8.
359. Fraenkel, E., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, **1900**.
360. Philipowicz, Wien. med. Blätter, **1886**, Nr. 6 u. 7.
361. Lucatello, Bull. d. R. Acad. med. di Genova, **1886**, Nr. 8.
362. Redtenbacher, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 19, **1911**.
363. Neisser, ebd., Bd. 23, **1893**.
364. Silvestrini, Settim. med., **1896**, Nr. 5 u. 10, **1897**, Nr. 45, 46.
365. Adler, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 75, **1903**.
366. Chantemesse, Sem. méd., **1899**.

367. Bilfi & Galli, Riv. crit. di clin. med., **1901**.
368. Michelazzi & Pera, Giorn. intern. sc. med., Vol. 9, **1906**.
369. Fraenkel, E., Deutsche med. Wochenschr., **1887**, S. 101.
370. Hädke, ebd., **1897**, Nr. 2.
371. Janscó, Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1903**.
372. Rolly, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 37.
372[a]. Vincenzi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, **1909**.
373. Levy & Gissler, zit. nach Curschmann, Unterleibstyphus, Nothnagel, Spez. Pathol. u. Therap.
374. Vas, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, S. 368.
375. Wyssokowicz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59 u. Münch. med. Wochenschr. **1910**, S. 966.
376. Konjajeff, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**, S. 228; Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, **1889**.
377. Kurth, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 500.
378. Vincent, Compt. rend. soc. Biol., **1903**, Nr. 16.
379. Hueppe, Fortschr. d. Med., **1886**, S. 448.
380. Seitz, Bakteriolog. Studien zur Typhusätiologie, München **1886**.
381. Neumann, Berl. klin. Wochenschr., **1888**, Nr. 7—9, **1890**, Nr. 6.
382. Petruschky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**.
383. Streng, Arb. a. d. pathol. Instit. Helsingfors, Jena, G. Fischer, **1902**.
384. Asch, Centralbl. f. Harn- und Sexualorg., **1902**, H. 5 u. 6.
385. Horton-Smith, Trans. of the R. med. and surg. soc. London, Vol. 80, p. 141 u. Lancet, **1900**, I, p. 915 u. 1059.
386. Richardson, The journ. of exper. med., **1898**, Juni u. **1899**, Jan.
387. Neufeld, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 51.
388. Baart de la Faille, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, **1895**.
389. Besson, Revue de méd., **1897**, Juni.
390. Rostocki, Münch. med. Wochenschr., **1899**, S. 209.
391. Schichold, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 64, S. 505.
392. Bösenberg, Diss. München, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**.
393. Urban, Wien. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 32 u. 35.
394. Gwyn, The Philadelphia med. journ., **1900**, March 3.
395. Young, The Johns Hopk. Hosp. Rep., Vol. 8, **1900**.
396. Fischer, A., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, **1899**.
397. Schüder, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 44.
398. Fuchs, Wien. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 7.
399. Ichikawa & Kabsike, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.
400. Loida, Diss. Königsberg, **1901**.
401. Cole, Johns Hopk. Hosp. Bull., **1901**, July.
402. Jacobi, Arch. f. klin. Med., Bd. 72, **1902**.
403. Pfister, Sitz.-Ber. d. Naturhistor. Ver. Heidelberg, 28. Febr. **1905**.
404. Flamini, Riv. di clin. pediatr., Vol. 1, **1903**.
405. Sato, K. (japan.), ref. Centralbl. f. Bakt., **1904**.
406. Lesieur & Mahaut, Bull. de la soc. méd. des hôp. de Lyon, **1904**, 30. Nov.
407. Klimenko (russ.), ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 31, **1902**.
408. Curetto, Gaz. degli osped., Vol. 67, **1909**.
409. Raubitschek, Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 5.
410. Napier & Buchanan, Glasgow med. journ., **1906**, Dez.
411. Tsuzuki, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., **1910**, H. 5.
412. Lesieur, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1907**.
413. Melchior, Cystitis und Urininfektion, Kopenhagen **1893**.
414. Blumer, The Johns Hopk. Hosp. Rep., Vol. 5, **1895**.
415. Krogius, Ann. génito-urin., Mai **1894**.
416. Lévi & Lemierre, ref. Virchow-Hirsch, Jahresber., **1901**.
417. Rosving, Inf.-Krankh. d. Harnorgane, Berlin **1898**.
418. Stadler, Sitz.-Ber. d. med. Ges. zu Leipzig, 20. Febr. **1906**; ref. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 2.
419. Neumann, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
420. Curschmann, Münch. med. Wochenschr., **1900**.
421. Niepraschk, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 64, **1909**.
422. Biss, Edinbourgh med. journ., **1902**, Okt.
423. v. Stühlern, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, **1900**.
424. Bancel, Journ. de physiol. et pathol. génér., **1903**, III.
425. Dieudonné, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
426. Arustamoff, ebd., Bd. 6, **1889**, Bd. 7, **1890**.
427. Fraenkel, A., Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 15 u. 16.

428. Richardson, Brit. med. and surg. journ., **1903**, 5. Febr.
429. Glaser, Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 43 u. Sitz.-Ber. des Ver. f. innere Med. in Berlin, **1902**, 26. Mai.
430. v. Drigalski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1904**.
431. Edel, Fortschr. d. Med., **1901**, S. 301.
432. Rau, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 25, **1904**.
433. Jehle, Wien. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 9.
434. Schultz, Berl. klin. Wochenschr., **1894**, Nr. 34.
435. Bendix, Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 23.
436. Mya, Festschr. f. G. Bozzolo, Turin **1904**; ref. Centralbl. f. Bakt., **1905**.
437. Blum, Sem. méd., **1908**, p. 37.
438. Novotny, Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 22.
438[a]. Kathe, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 55, **1910**.
439. Gerhard, D., Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 5, S. 105.
440. Warburg, Münch. med. Wochenschr. **1899**, Nr. 9.
441. Loriga & Pensuti, Rif. med., **1890**, p. 206.
442. Fernet, Bull. méd., **1891**, p. 40.
443. Sahli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, **1894**.
444. Spirig, Mitteil. a. d. klin. u. med. Inst. d. Schweiz, Bd. 1, **1894**.
445. Valentini, Berl. klin. Wochenschr., **1889**, Nr. 17.
446. Weintraud, ebd., **1893**, Nr. 15.
447. Remlinger, Rev. de méd., **1900**, Nr. 12.
448. Mannicatide, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
449. Dettling, Gaz. des hôp., **1900**, p. 472.
450. Pies, Arch. f. Hyg., **1907**, Bd. 62.
451. Stewart, Brit. med. journ., **1901**, June 15.
452. McDaniel, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 38, p. 443.
453. Müller, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 26, **1905**.
454. Forster & Kayser, Münch, med. Wochenschr., **1905**, Nr. 31.
455. Laubenheimer, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 58, **1908**.
456. v. Khautz, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, S. 1312.
457. Bitter, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 400.
458. Foederl, ref. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 739.
459. Murayama, Mitteil. d. Med. Ges. zu Tokio, Bd. 17, **1903**.
460. Fraenkel, E., Mitteil. a. d. Grenzgeb. der Med. usw., Bd. 20, **1909**.
461. Hilgermann, Klin. Jahrb., Bd. 21, **1909**.
462. Kamm, Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1011.
463. Findlay & Buchanan, Glasgow med. journ., **1906**, March.
464. Gilbert & Girode, Compt. rend. soc. Biol., **1890**, Nr. 39 u. **1893**, Nr. 35.
465. Dupré, Les infections biliaire, Paris, Steinheil, **1891**.
466. Chiari, Prager med. Wochenschr., **1893**, Nr. 22.
467. Guarnieri, Riv. gen. di clin. med., **1892**, Nr. 10.
468. Anderson, ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, S. 330.
469. Parmentier, Sem. méd., **1900**, Nr. 25.
470. Cushing, Johns Hopk. Hosp. Bull., **1898**, Mai.
471. Hunner, ebd., **1899**, Aug., Sept.
472. Camac, Johns Hopk. Hosp. Rep., Vol. 8, **1908**.
473. Ehret & Stolz, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. usw., **1900**, S. 389.
474. Brion, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
475. Droba, Wien. klin. Wochenschr., **1899**, S. 1141.
476. Blumenthal, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 37 u. Med. Klinik, **1905**.
477. Bacmeister, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1866.
478. Hunner-Writer, zit. nach ebd., **1905**, S. 1476.
479. Faitout & Ramond, Compt. rend. soc. Biol., **1896**, S. 1130.
480. Nieter, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1622.
481. Levy & Kayser, ebd., **1906**, Nr. 50.
482. Kisskalt, Vortr. in der Med. Ges. zu Gießen; ref. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 1563.
483. Schuller, Wien. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 2.
484. Zacher, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, **1911**.
485. Nieter & Liefmann, Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 1611.
486. Fromme, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 107, **1910**.
487. Zinsser, Proceed. of the New York pathol. soc., **1908**, April-May.
488. Hammond, Journ. of the Amer. med. assoc., Bd. 52, **1909**.
489. Sisto, Arch. p. l. sc. med., Vol. 30, **1906**.
490. Blumenthal, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 88.

491. Bader, Med. Klinik, 1907, Nr. 47.
492. Blackstein & Welch, John Hopk. Hosp. Bull., 1899.
493. Doerr, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, 1905.
494. Chiari, Verh. deutsch. Naturf. u. Aerzte, 1907; ref. Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 42.
495. Koch, J., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, 1909.
496. Chiarolanza, ebd., Bd. 62, 1909.
497. Baumgarten, Lehrb. d. pathol. Mykologie; Baumgartens Jahresber., 1887—1900.
498. Fraenkel, E., Baumgartens Jahresber., 1887—1900; Deutsche med. Wochenschr., 1887, S. 104; Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten, Bd. 1, 1889.
499. Dunin, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 29, 1886.
500. Klemm, Arch. f. klin. Chir., Bd. 46, 1893.
501. Takaki & Werner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898.
502. Bollack & Bruns, Deutsche med. Wochenschr., 1901.
503. Orlow, ebd., 1890, S. 1086.
504. Gasser, Thèse de Paris, 1890.
505. Neumann & Schäffer, Virch. Arch., Bd. 109, 1887.
506. Dupraz, Arch. de méd. exp. et d'anat. path., T. 4, 1892.
507. Honl, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 1893.
508. Colzi, Lo sperimentale, 1890, p. 623.
509. Ullmann, Beitr. zur Lehre von der Osteomyel. acuta, Wien 1891.
510. Tictine, Arch. de méd. exp. et d'anat. path., T. 6, 1894.
511. Dmochowski & Janowski, Zieglers Beitr., Bd. 17, 1895.
512. Keen, Tosser Lectures Smithsonian Institution, Washington 1887; The surg. complic. and sequels of typhoid fever, Philadelphia 1898.
513. Dopfer, Münch. med. Wochenschr., 1888, Nr. 37 u. 38.
514. Hölscher, ebd., 1891, Nr. 3 u. 4.
515. Horton-Smith, Lancet, 1900, I, p. 821 u. 1050.
516. Richardson, Journ. of the Boston soc. of med. sc., Vol. 5, 1900.
517. Ebermaier, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 44, 1889.
518. Achalme, Sem. méd., 1890, Nr. 27.
519. Barbacci, Lo sperimentale, 1889, fasc. 3 e 4.
520. Chantemesse & Widal, Sem. méd., 1893, p. 542.
521. Sultan, Deutsche med. Wochenschr., 1894, S. 675.
522. Lampe, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 53, 1899.
523. Lexer, Volkmanns klin. Vortr., N. F., 1897, Nr. 173.
524. Mühsam, Centralbl. f. Chir., 1897, S. 939.
525. Conradi, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 39.
526. Unger, ebd., 1901, S. 522.
527. Venema, Hyg. Rundsch., 1907, Nr. 13.
528. Hess, Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 232.
529. Buschke, Fortschr. d. Med., 1894, Nr. 15 u. 16.
530. Péau, zit. nach Bruni, Ann. Pasteur, 1896, S. 220.
531. Hübener, Mitteil. a. d. Grenzgeb. usw., Bd. 2, 1897.
532. Quincke, Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 15.
533. — Mitteil. a. d. Grenzgeb. usw., Bd. 4, 1899.
534. Könitzer, Münch. med. Wochenschr., 1899, S. 1145.
535. Schanz, Arch. f. klin. Chir., Bd. 61, 1900.
536. Lovett, Boston Journ., Vol. 142, Nr. 13.
537. Kühn, Münch. med. Wochenschr., 1901, Nr. 23.
538. Bonardi, Clin. med. ital., 1901, p. 238.
539. Pratt, Journ. of the Boston soc. of the med. sc., Vol. 3, 1899.
540. Lartigan, Boston med. a. surg. journ., Vol. 141, 1899.
541. Raymond, Gaz. méd. de Paris, 1891, Nr. 9.
542. Swiezynski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, 1894.
543. Fashing, Wien. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 18.
544. Zahradnicky, Wien. klin. Rundsch., 1895, S. 675.
545. Melchior, Sem. méd., 1892, p. 304.
546. Prochaska, Deutsche med. Wochenschr., 1901, S. 132.
547. Mayer, O., Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 34.
548. Stein, Zeitschr. f. Med.-Beamte, 1910, Nr. 8.
549. Bennecke, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 92.
550. Tavel, Korresp.-Bl. f. Schweizer Aerzte, 1887, S. 390.
551. Mya & Belfanti, Giorn. della R. Acad. Torino, 1890, p. 62.
552. Pein, Thèse de Paris, 1891.
553. Girode, Arch. de méd. exp. et d'anat. path., T. 4, 1892.

554. Strasburger, Münch. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 5.
555. Bunts, Med. News, Vol. 74, **1899**.
556. Do, Gaz. hebdom., **1900**, Nr. 32.
557. Werth, Deutsche med. Wochenschr., **1893**, Nr. 21.
558. Wallgren, Arch. f. Gyn., Bd. 9, **1899**.
559. Engelmann, Centralbl. f. Gyn., **1901**, Nr. 23.
560. Widal, Sem. méd., **1902**, p. 39.
561. Dirmoser, Centralbl. f. Gyn., **1904**, Nr. 40.
562. Zantschenko, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 19, H. 1.
563. Koch, J., ebd., Bd. 16, **1902**.
564. Maldague, Centralbl. f. Bakt., **1905**, H. 3.
565. Sudeck, Münch. med. Wochenschr., **1896**, Nr. 21.
566. Krause & Hartog, Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 33.
567. Kamen, Internat. klin. Rundsch., **1890**, Nr. 3 u. 4.
568. Kühnnu, Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 25.
569. Ohlmacher, Cleveland. med. Gaz., **1897**, May.
570. Tarchetti, Chron. de clin. med. di Genova, **1898**, p. 18.
571. Fisher, Philadelphia med. journ., **1900**, p. 532.
572. Fernet, Bull. de la soc. méd. des hôp., **1891**, 3 Juillet.
573. Breton, Rev. mensuelle des mal. de l'enfance, **1891**.
574. Stäubli, Deutsches Arch. f. klin. Med., **1905**, H. 1 u. 2.
575. Southard & Richards, Journ. of med. research, **1908**, p. 413.
576. Marchildon, Amer. journ. of med. sc., Vol. 140, p. 910.
576[a]. Pick, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 1466.
577. Galliard & Chaput, Soc. méd. des hôp., Paris **1909**, 5. Nov.
578. Jemma, Gaz. d. ospid. Milan., **1897**, p. 1575.
579. Guinon, Rev. mens. des mal. de l'enfance, **1901**, Nov.
580. Lewkowicz, Centralbl. f. Kinderheilk., **1902**, Nr. 55,
581. Schütze, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 47.
582. Silberberg, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, S. 1354.
583. Schwartz, Med. Record, Vol. 78, **1910**, Nr. 18.
584. Sicard, Sem. méd., **1905**, Nr. 47.
585. Fraenkel, A., Verhandl. des 6. Kongr. f. innere Med., Wiesbaden **1887**.
586. Weichselbaum, Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, **1889**.
587. Maydl, Wien. klin. Rundsch., **1896**, Nr. 3.
588. Schmidt, A., Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 32.
589. Caton & Thomas, Brit. med. journ., **1900**, p. 1790.
590. Haushalter, Rev. méd. de l'Est, **1893**, 1. Sept.
591. Lannoir & Lyonet, Sem. méd., **1895**, p. 354.
592. Port, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 13.
593. Venema & Grünberg, Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 12.
594. Sennert, Inaug.-Diss. Halle, **1906**; zit. nach Venema, Hyg. Rundsch., **1907**, Nr. 13.
595. Perthes, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 63, H. 1 u. 2.
596. Widal & Lemierre, Compt. rend. soc. Biol., T. 5, Nr. 33.
597. Einecker, Diss. Leipzig, **1905**.
598. Roux, Lyon. méd., **1888**, Nr. 26.
599. Vincent, Mercredi méd., **1892**.
600. Kruse & Flügge, Mikroorganismen, Bd. 2, 391, **1896**.
601. Federmann, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 15.
602. Esau, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 28.
603. Bandel, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 84.
604. Janowski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, **1895**.
605. Destrée, Journ. méd. de Bruxelles, 15. Aug. **1892**.
606. Panas, 5. Congrès de Chir., Paris **1891**.
607. Bucalossi, ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, S. 331.
608. Luigi, Rif. med., **1900**, p. 224.
609. Masucci, Ann. di med. naval., **1903**, Nr. 1 e 2.
610. Ravenna, Lo speriment., **1903**, 6.
611. Curschmann, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med., Wiebaden **1886**.
612. Williams, Amer. journ. of med. sc., **1893**, July.
613. Dobbin, Johns Hopk. Hosp. Rep., Vol. 8, **1900**.
614. Lyon, ebd.
615. Dreyer, Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 2482.
616. Kennedy, Journ. of the Royal Army med. corps, Vol. 4, **1905**.
617. Ippa, ref. Baumgartens Jahresber., **1896**, S. 334.

618. Karlinsky, Berl. klin. Wochenschr., **1888**, Nr. 43.
619. Girode, Sem. méd., **1893**, p. 580.
620. Fränkel, P., Deutsche med. Wochenschr., **1901**, S. 196.
621. Kiener & Villard, Sem. méd., **1893**, Nr. 15.
622. Meunier, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, **1897**.
623. Meissner, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 13.
624. Remlinger, Rev. de méd., **1901**, p. 236.
625. Levy & Gaehtgens, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1906**.
626. v. Stühlern (Quincke), Berl. klin. Wochenschr., **1894**, Nr. 15.
627. Adenot, Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol., **1889**, Nr. 5.
628. Silva, Rif. med., **1891**, p. 210.
629. Nieter, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 19.
630. Kayser, Deutsche med. Wochenschr., **1904**, S. 1803.
631. Conradi, ebd., Nr. 32.
632. Gaehtgens, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, **1906**.
633. Beckers, Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 6.
634. Bitter, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 400.
635. Nieter, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1622.
636. Martin, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 832.
637. Eberth, Volkmanns Samml. klin. Vortr., **1883**.
638. Fraenkel, E., & Simmonds, Die ätiolog. Bedeutung des Typhusbacillus, Hamburg **1886**.
639. Flexner, Johns Hopk. Hosp. Rep., Vol. 5, **1896**.
640. Pennato, Gaz. degli osped., **1898**, Nr. 10.
641. Vincent, Ann. Pasteur, **1893**.
642. Wassermann, Charité-Annalen, **1895**.
643. Carter, ref. Baumgartens Jahresber., **1897**.
644. Roberts & Glynn, Brit. med. journ., **1909**, I, p. 1000.
645. Moschkowitz, Proceed. of the New-York pathol. Soc., **1908**, April-Mai.
646. Popp, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 584.
647. Királyfi, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 502.
648. Petruschky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**.
649. — ebd., Bd. 40, **1902**.
650. Eberth, Fortschr. d. Med., Bd. 7, **1889**.
651. Hildenbrandt, ebd., Bd. 7, **1889**.
652. Frascati, Riv. gen. ital. di clin. med., **1892**, p. 282.
653. Ernst, Zieglers Beitr., Bd. 8, **1890**.
654. Dürck, Münch. med. Wochenschr., **1896**, Nr. 36.
655. Horton-Smith, Lancet, **1900**, I, p. 821 u. 910.
656. Gaehtgens, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 6.
657. Blumer, Journ. of the Americ. med. assoc., **1901**, Nr. 26.
658. Chiari & Kraus, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 18, **1897**.
659. Karlinski, Wien. med. Wochenschr., **1891**, S. 470.
660. Banti, Rif. med., **1887**, **1894**.
661. Bryant, Brit. med. journ., **1899**, I, p. 776; **1901**, p. 1465.
662. Lartigan, Johns Hopk. Hosp. Bull., Vol. 10, **1899**.
663. Flexner & Harris, ebd., Bd. 8, **1897**.
664. Du Cazal, Bull. et mém. soc. méd. d. hôp. de Paris, **1893**, p. 243.
665. Cheadle, Lancet, **1897**, II, p. 254.
666. Silvestrini, Settimana med., **1897**, Nr. 45.
667. Nichols & Keenan, Montreal med. Journ., Vol. 27, **1898**.
668. Turney, Lancet, **1900**, p. 941.
669. Mc Phedran, Philadelphia monthly med. journ., **1900**, Vol. 1, p. 543.
670. Flexner, Johns Hopk. Hosp. Rep., Vol. 5, **1896**; Vol. 8, **1900**.
671. Blumenthal, Ver. f. innere Med., 28. April **1902**.
672. Scheib, Prag. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 22.
673. Barjou & Lesieur, Journ. de physiol., März **1901**.
674. Opie & Basset, ref. Jahresber. Virchow-Hirsch, **1901**, S. 11.
675. Guizetti, Rif. med., **1900**, p. 66.
676. Weichhardt, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**.
677. De Grandmaison, Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol., **1900**, p. 289.
678. Stadelmann & Wolff-Eisner, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 24
679. Krokiewicz, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, S. 1633.
680. Jores, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 23.
681. Busse, ebd., **1908**, S. 1113.
682. Kamm, ebd., **1909**, S. 1011.

683. Ditthorn, v. Leliwa, Lieberknecht, Schuster, Hyg. Rundsch., **1908**, Nr. 18.
684. Eberth, Virchows Archiv, Bd. 81, **1880**, Bd. 83, **1881**.
685. Koch, R., Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, **1881**.
686. Meyer, W., Untersuchungen über den Bacillus d. Abdominaltyphus. Diss. Berlin **1881**.
687. Proskauer, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 1000.
688. v. Drigalski, Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1904**.
689. Fornet, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 38.
690. Forster & Kayser, ebd., **1905**, S. 1473.
691. Bähr, Hyg. Rundsch., Bd. 18, **1908**.
692. Weinberg, Soc. de Biol., 22./29. Dez. **1906**; ref. Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 397.
693. Chantemesse & Rodrignez, Acad. de méd., 7. April **1908**; ref. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 26.
694. Stiles, Gesellsch. amerik. Bakteriologen, New York **1906**; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, **1907**.
695. Mayer, G., Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, **1909**.
696. Schröder, Klin. Jahrb., Bd. 24, **1911**.

VII. Mutationen des Typhusbacillus und sogenannte variable Stämme. Metatyphus.

Wenn man absieht von der früher zuweilen laut gewordenen, aber durch nichts bewiesenen Behauptung, der Typhusbacillus sei lediglich ein modifiziertes Bact. coli, so haben zunächst die Umzüchtungsversuche von Altschüler[1] und Doebert[2] ein gewisses Interesse, wenn sie auch weiter nichts zeigen als das, wie vorsichtig man in seinen Schlüssen bei solchen Versuchen sein soll. Beide Autoren gaben an, daß es ihnen gelungen sei, durch fortgesetzte Weiterzüchtung auf künstlichen Nährböden (Altschüler) und durch längere Meerschweinchenpassage (Doebert) den Bac. faecalis alcaligenes in den echten Eberth-Gaffkyschen Typhusbacillus umzuzüchten. Diese Beobachtungen, welche, ihre Richtigkeit vorausgesetzt, imstande gewesen wären, die Spezifität des Eberth-Gaffkyschen Bacillus und seine Stellung im Bakteriensystem in Frage zu stellen, fanden naturgemäß von vornherein eine durchaus gerechtfertigte skeptische Aufnahme (Trautmann[3] u. a.). Berghaus[4], welcher die Angaben der genannten Autoren einer sorgfältigen Nachprüfung unterzog und hierbei die von Doebert benutzten Alcaligeneskulturen verwandte, konnte den Nachweis führen, daß dieser mit einer Mischkultur von Bac. faecalis alcaligenes und Typhusbacillus gearbeitet hatte, die auf die Bildung von Mischkolonien beider Bakterienarten auf Lackmus-Milchzuckeragar zurückzuführen waren. Durch diesen Nachweis werden naturgemäß die Doebertschen und Altschülerschen Resultate in jeder Beziehung ohne weiteres erklärlich. Begreiflich wird aber auch, daß es Altschüler nicht gelungen war, wieder ein Gegenstück zu seinen ungezüchteten Stämmen zu finden, und daß sich bei Doebert zwei Alcaligenesstämme sowohl kulturell als immunisatorisch vollkommen anders verhielten als der umgezüchtete Stamm. Diese beiden Stämme bestanden nämlich, wie Berghaus[4] gleichfalls feststellen konnte, nicht aus Mischkulturen. Anderweitig vorgenommene Nachprüfungen konnten ebenfalls die Altschüler-Doebertschen Untersuchungsergebnisse nicht bestätigen (Trommsdorff[5], Conradi[6], Terburgh[7]). Zur sicheren Vermeidung von Fehlerquellen, wie sie beim Ausgang von Mischkolonien entstehen können, wird man jetzt das damals noch

nicht bekannte, neuerdings von BURRI[8] angegebene Einzellkulturverfahren (Tuschepunktkultur) mit gutem Erfolge anwenden können.

Daß sich zwei tatsächlich völlig voneinander getrennte und verschiedene Bakterientypen durch künstliche Umzüchtung ineinander überführen lassen, kann man selbstverständlich nach unseren ganzen bisherigen Erfahrungen nicht annehmen. So fand z. B. E. MÜLLER[9], daß von denselben Bacillenträgern immer wieder gezüchtete Typhusstämme in jahrelanger Beobachtung weder irgendeine ihrer kulturellen noch biologischen Eigenschaften änderten*).

Auf einer sichereren Grundlage als diese soeben besprochenen Umzüchtungsversuche stehen die neueren Beobachtungen über beim Typhusbacillus in ähnlicher Weise wie bei anderen Bakterien vorkommende Mutationen bzw. Variationen bei länger fortgezüchteten Kulturen. Hierbei handelt es sich indes im Gegensatz zur Verwandlung eines Bakterientypus in den andern lediglich um das Auftreten neuer und sich dann in der Regel unter den gleichen Züchtungsbedingungen konstant erhaltender Eigenschaften des gleichen Bakterientypus. Der letztere ändert aber hierbei seine hauptsächlichen typischen, kulturellen und biologischen Reaktionen (Immunitätsreaktionen) niemals. So zeigten sich besonders auch bei den zu besprechenden Typhusmutationen in keinem Falle Veränderungen der mutierten Stämme in bezug auf Agglutinabilität und Bakteriolyse durch spezifisches Immunserum, Beweglichkeit, Zuckervergärungs-, Gasbildungsvermögen usw.

Als Mutationsbildungen bei Typhusbacillen beschrieb zuerst R. MÜLLER[10] Knopfbildung der Oberflächenkolonien auf 1-proz. Isodulzitagar. Die Reinheit der verwendeten Kulturen war durch die Anwendung des BURRIschen Verfahrens gewährleistet. Neben unmutierten entstanden aus den knopfförmigen Kolonien bei Ausstrichen auf Isodulzitagar immer wieder mutierte knopfförmige. Später fand derselbe Autor mutationsartige Bildung von Tochterkolonien bei Typhusbacillenwachstum auf Rhamnoseagar. Die hier beschriebenen Mutationen zeigt der Typhusbacillus regelmäßig auf Nährböden mit bestimmten Zusätzen, wie R. MÜLLER an 70 geprüften Typhusstämmen und dem später zu besprechenden sogenannten Metatyphusbacillus nachweisen konnte. Im übrigen stimmten die mutierten Typhusbacillen mit den unmutierten Bacillen in allen hauptsächlichen Merkmalen (Agglutination, Tiervirulenz etc.) vollständig überein.

Ebenfalls im Sinne echter Mutation deutet ferner JACOBSEN[13] die Beobachtungen, welche er beim Wachstum eines Typhusstammes auf Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar machen konnte. Von einer durch das Tuschepunktverfahren gewonnenen sicheren Reinkultur ausgehend fand JACOBSEN einen Typhusstamm, der auf dem genannten Nährboden beim Oberflächenausstrich neben einzelnen kräftig wachsenden Kolonien stets eine große Anzahl kleiner, im Wachstum stark gehemmter Kolonien bildete. Es war nicht möglich, die Bak-

---

*) Die Beobachtungen von R. MÜLLER (Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 1. Abt., Ref., Beiheft S. 141) und SOBERNHEIM & SELIGMANN (ebenda) über tatsächliche Uebergänge von einem Bakterientypus in den anderen bedürfen noch sehr der weiteren Klärung. Ihre Richtigkeit vorausgesetzt, handelt es sich um vereinzelte Erscheinungen, aus denen man weitgehende Schlüsse zu ziehen, vorläufig noch nicht berechtigt ist.

terien dieser kleinen Kolonien ohne weiteres zu dem Wachstum der ursprünglichen ungehemmten Form zurückzuführen. Die entstandene schwach wachsende Varietät unterschied sich sonst in keiner Weise von dem gewöhnlichen Bact. typhi. Hervorgerufen wurde diese Wachstumshemmung durch die Sterilisierung des Agars im Autoklaven. Sie trat nicht ein auf weniger stark erhitztem Agar und konnte vollständig aufgehoben wurden durch einen geringen Zusatz von schwefligsaurem bzw. schwefelsaurem Natrium. Dieses Ausbleiben bzw. Wiederverschwinden der eigentümlichen Wachstumsabweichungen beim Fortfall der auslösenden Umstände spricht eigentlich in diesem Fall mehr für eine Variation als für eine echte Mutation im Sinne von de Vries[12]. Diese Beobachtungen Jacobsens konnten von R. Müller[11] bei der Nachprüfung bestätigt werden.

Ueber eine ähnliche Beobachtung berichtet Fromme[14]. Die dort näher beschriebenen Typhusbacillen wichen von dem typischen Verhalten insofern ab, als sie auf allen gebräuchlichen Nährböden mit Ausnahme des Endoschen Fuchsin-Natriumsulfitagars ein nur sehr kümmerliches Wachstum erkennen ließen. Fromme empfiehlt deshalb, in der Praxis hauptsächlich Nährböden zu verwenden, die Natriumsulfit enthalten.

Als echte Mutation bei Typhusbacillen faßt ferner van Loghem[15] die Erscheinung auf, die er bei verschiedenen Typhusstämmen fand, die entgegen dem sonst bei dieser Bakterienspecies beobachteten Verhalten in Ammoniumnährböden üppig gediehen. Aus einem ammonpositiven Stamm ließen sich zwei Varietäten züchten, deren eine in Ammon-Glyzerin ständig als Oberflächenhäutchen, die andere dagegen unter Trübung des Nährbodens wuchs. Aus einer Kultur ließen sich schließlich ammonpositive und -negative Kolonien isolieren.

Neuerdings berichtet ferner Baerthlein[16] über verschiedene als Mutation angesprochene Erscheinungen beim Wachstum des Typhusbacillus auf der Agarplatte. Von einer Reinkultur ausgehend fand er neben hell wachsenden durchscheinenden Kolonien gelbweiße, saftige, undurchsichtige. Diese letzteren bestanden aus kurzen, dicken, plumpen Bakterien, während die hellen Kolonien aus langen, schlanken Stäbchen zusammengesetzt waren. Bei andern Typhuskulturen ließen sich neben hellen, durchscheinenden, geriffelten Kolonien homogene, glattrandige, trübere und schließlich wiederum bei anderen Typhusstämmen neben weinblattförmigen Kolonien mit scharfzackigem Rand glattrandige, helle mit gelblichweißem Zentrum feststellen. Auch hier bestanden gewisse morphologische Unterschiede zwischen den Bakterien der verschiedenen Kolonieformen. Von besonderem Interesse ist hierbei die Beobachtung, daß bei einzelnen Typhuskulturen verschiedene sog. Mutationstypen entstehen können. So wuchsen z. B. bei einem Stamm, der ursprünglich helle Kolonien neben undurchsichtigen gebildet hatte, nach mehrmonatigem Stehen der isolierten Mutationsarten übereinstimmend plötzlich neben weinblattförmigen Kolonien helle glattrandige. Beide Formen ließen sich mit den gleichen Unterschieden scharf getrennt voneinander weiter züchten. Diese Erscheinungen traten beim Typhusbacillus stets nur in Kulturen auf, die 2 bis 3 Monate künstlich fortgezüchtet waren. In bezug auf die Immunitätsreaktionen beobachtete auch Baerthlein keine Unterschiede zwischen den einzelnen Varietäten.

Im Gegensatz zu der einfachen Variation, bei der es sich in der Regel um ziemlich inkonstante, oft schnell wieder verschwindende Wuchsformen unter dem Einflusse der Ernährungsverhältnisse, Salz- und Alkaligehalt des Nährbodens, Temperaturverhältnisse, Einwirkung von desinfizierenden Zusätzen etc. handelt, tritt nach de Vries[12] bei der echten Mutation die Wachstumsänderung ziemlich plötzlich, oft sprunghaft auf, und die Veränderungen zeigen sowohl hinsichtlich der Kolonieform als auch bezüglich der morphologischen und biologischen Eigenschaften der mutierten Bakterien eine ausgesprochene Konstanz. Ob die Beobachtungen Baerthleins in diesem Sinne als wirkliche Mutationen zu deuten sind, wird zunächst noch auf Grund weiterer Beobachtungen abzuwarten sein. J. Klein[22] spricht sich nach zahlreichen experimentellen Untersuchungen auf diesem Gebiete dagegen aus.

Im Anschluß an die beschriebenen Wachstumsveränderungen ist noch kurz die von Mandelbaum[17] beobachtete, von ihm als „Metatyphus" bezeichnete Variation des Typhusbacillus („Orthotyphus") zu erwähnen. Mandelbaum züchtete bei einigen klinischen Typhusfällen aus Faeces bzw. Blut lebhaft bewegliche Stäbchen, welche sich durch die Immunitätsreaktionen und in bezug auf Indol-, Säure- und Gasbildung sowie Milchkoagulierung nicht vom eigentlichen Eberth-Gaffkyschen Typhusbacillus unterschieden, wohl aber einige andere kulturelle Abweichungen erkennen ließen. So zeigten sie auf Oberflächenausstrichen im allgemeinen üppigeres Wachstum als der gewöhnliche Typhusbacillus, auf Glyzerinagar außerdem Kristallauflagerungen der Kolonien. Auf der Blutagarplatte (5 ccm Agar, 2 ccm Menschenblut) bilden besonders bei Glyzerinzusatz Typhus- und Paratyphusbacillenkolonien durch Veränderung des Hämoglobins einen grünlich-gelben Hof, während Metatyphus den Nährboden unverändert läßt. Unterschiede in der Farbreaktion zwischen Typhus- und Metatyphusbacillen fand ferner Mandelbaum[18] später bei Verwendung von Rosolsäureagar mit Glyzerinzusatz. Diese Unterschiede beruhen auf der Eigenschaft der Metatyphusbacillen, auf glyzerinhaltigen Nährböden Alkali zu bilden (rote Kolonien) im Gegensatz zum Orthotyphus, welcher auf diesem Nährboden unter Säurebildung (gelbe Kolonien) wächst. Nieter[19] konnte bei einer Nachprüfung der Mandelbaumschen Angaben betreffs Blutfarbstoffveränderung und Kristallbildung des sogenannten Metatyphusbacillus nur die ersteren bestätigen. Ferner gibt Russovici[20] an, unter 6 Typhusstämmen in einem Fall einen Mandelbaumschen Stamm (Blutfarbstoffreaktion) gefunden zu haben, der sich aber im übrigen in nichts (Immunreaktionen) vom echten Typhusbacillus unterschied. Die Richtigkeit der Befunde Mandelbaums über Farbreaktionsunterschiede zwischen Ortho- und Metatyphus auf Rosolsäure-Glyzerinagar konnte schließlich Stahr[21] bestätigen.

Diese wenigen bisher vorliegenden Untersuchungen zur „Metatyphusfrage" lassen ein abschließendes Urteil über diese zwar noch nicht zu. Immerhin darf man aber wohl annehmen, daß der „Metatyphusbacillus" lediglich eine zwar wissenschaftlich interessante, praktisch aber nicht besonders in Frage kommende, durch bisher nicht erkennbare Umstände bedingte seltene Variation des eigentlichen Typhusbacillus darstellt.

Literatur.

1. Altschüler, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 20.
2. Doebert, Arch. f. Hyg., Bd. 52.
3. Trautmann, Ergebn. der allg. Pathol. usw. von Lubarsch & Ostertag, **1905**.
4. Berghaus, Hyg. Rundschau, **1905**, Nr. 15.
5. Trommsdorff, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 35.
6. Conradi, Ebenda, Nr. 38.
7. Terburgh, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, **1906**.
8. Burri, Das Tuscheverfahren usw. Jena **1909**.
9. Müller, E., Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, **1909**.
10. Müller, R., Vortr. im Physiol. Verein zu Kiel. Ref. Münch. med. Woch., **1909**, Nr. 17.
11. — Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, **1911**.
12. de Vries, Die Mutationslehre, **1901/1903**.
13. Jakobsen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, **1910**.
14. Fromme, Ebenda, Bd. 58, **1911**.
15. van Loghem, Ebenda, Bd. 57, **1911**.
16. Baerthlein, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 31 und Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, **1911**, Beilage.
17. Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 36.
18. — Ebenda, **1909**, Nr. 48.
19. Nieter, Ebenda, **1908**, S. 898.
20. Russovici, Revista stiintelor medicale, Mai-Juni **1908**; ref. Hyg. Rundschau, **1909**, Nr. 9.
21. Stahr, Hyg. Rundschau, **1910**, Nr. 3.
22. Klein, J., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 73, **1912**.

VIII. Tierpathogenität.

Spontane Typhuserkrankungen kommen, wie heute wohl allgemein anerkannt sein dürfte, bei Tieren nicht vor. Trotzdem besitzt der Typhusbacillus aber für unsere Laboratoriumstiere eine gewisse, wenn auch im allgemeinen nicht allzu ausgesprochene Pathogenität bzw. Infektiosität. Es kann bei geeigneten Tieren und entsprechend gewähltem Infektionsmodus auch im Tierkörper zu einer beschränkten Vermehrung der Typhusbacillen kommen. Die sich hiernach entwickelnden Krankheitserscheinungen sowie der Tod der Tiere sind ebenso wie beim Menschen in erster Linie die Folge einer durch die freiwerdenden Giftstoffe der Bacillen (Endotoxine) bedingten Giftwirkung.

Im Zusammenhang hiermit steht die weitere, früher vielfach erörterte Frage, ob es gelingt, durch Infektion mit dem Typhusbacillus bei Tieren eine dem menschlichen Abdominaltyphus entsprechende Krankheit zu erzeugen. Diese Frage muß nach unseren heutigen Kenntnissen verneint werden. Wenn einige Autoren in dieser Beziehung positive Erfolge gehabt haben wollen, so lassen sie außer acht, daß die von ihnen in solchen Fällen bei ihren Versuchstieren beobachteten, dem menschlichen Abdominaltyphus entsprechenden pathologischen Veränderungen, wie Milzschwellung und krankhafte Veränderungen der follikulären Elemente des Darms, nicht notwendigerweise spezifischer Natur zu sein brauchen. Einmal waren sie ausnahmslos durch sehr bedeutende Mengen von Bacillen erzeugt, was der Art des Zustandekommens des menschlichen Abdominaltyphus durchaus nicht entspricht. Ferner lassen sich derartige Veränderungen, wie erwiesen werden konnte, auch durch abgetötete Typhusbacillen bzw. Kulturfiltrate und außerdem auch durch alle möglichen

anderen Mikroorganismen erzeugen, sofern diese nur in der nötigen Menge eingeführt werden.

Von speziellen Untersuchungen auf diesem Gebiet, welche die Richtigkeit der vorausgeschickten allgemeinen Gesichtspunkte durchaus bestätigen, seien die folgenden kurz erwähnt.

Als erster versuchte Gaffky[1] die gewöhnlichen Laboratoriumstiere sowie Affen mit Typhusbacillen zu infizieren. Da er nur geringe Mengen von Bakterien anwandte, waren seine Ergebnisse negativ.

Die Versuche von E. Fränkel & Simmonds[2], welche glaubten, bei Tieren eine dem Abdominaltyphus des Menschen entsprechende Erkrankung erzeugt zu haben, bestanden darin, daß sie Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen intraperitoneal, letzteren auch intravenös größere Mengen von Typhusbacillen injizierten. Die Tiere gingen nach wenigen Tagen akut zugrunde, teilweise unter Durchfällen. Besonders intravenös vorbehandelte Kaninchen zeigten Milz- und Mesenterialdrüsenschwellung, oft auch Schwellung der Solitärfollikel und Peyerschen Haufen, an den letzteren zuweilen Verschorfung. In Milz und Mesenterialdrüsen gelang es die eingeführten Typhusbacillen kulturell wieder nachzuweisen. Injektion in den Darm sowie subkutane Einspritzung hatten keinen Erfolg.

Aehnliche Ergebnisse hatte A. Fränkel[3], dem es jedoch auch gelang, bei Meerschweinchen durch Einbringung der Typhuskulturen in das Duodenum eine Erkrankung und den Tod der Tiere nach 3—7 Tagen herbeizuführen. Auch hier war die Züchtung der Bacillen in Reinkultur aus der Milz möglich. Die Darmveränderungen entsprechen den oben erwähnten.

Seitz[4] verfütterte nach dem Vorgange von R. Koch bei Cholera Typhuskulturen an Meerschweinchen. Die Hälfte von diesen ging an akuter Enteritis ein. Bei einem nach 4 Tagen verendeten Tier fand sich Milzschwellung. Die eingeführten Bakterien konnten wohl im Darminhalt, nur ausnahmsweise jedoch in den Organen und nicht in Schnitten nachgewiesen werden. Die Befunde von Fränkel & Simmonds bei intravenös mit Typhusbacillen (5—10 ccm Bouillonkultur) infizierten Kaninchen wurden von Seitz bestätigt. Wichtig erscheint jedoch die Beobachtung, daß Kaninchen und Meerschweinchen nach intraperitonealer Einverleibung abgetöteter Kulturen unter entsprechenden Erscheinungen zugrunde gingen wie nach Injektion lebender Typhusbacillen.

Die Richtigkeit der letzteren Beobachtung konnte von Beumer & Peiper[5] bestätigt werden. Sie faßten die Wirkung des Typhusbacillus als reine Intoxikation auf und sprachen ihm jede Infektiosität für Versuchstiere ab, und zwar auf Grund folgender Beobachtungen. Während geringe Mengen der Bacillen die Tiere überhaupt nicht krank machten, hing die Schwere der Erkrankungen direkt ab von der Menge der eingeführten Bacillen. Letztere vermehrten sich nicht, sondern gingen im Körper der Versuchstiere sehr schnell zugrunde. Aehnliche, übrigens von den beim menschlichen Abdominaltyphus beobachteten erheblich abweichende Veränderungen im Darm der Versuchstiere wie von den Typhusbacillen wurden von mehreren saprophytischen Arten von Boden- und Wasserbakterien hervorgerufen.

Ganz ähnliche Versuchsergebnisse hatte Sirotinin[6]. Er konnte mit bei 100° sterilisierten Kulturen dieselben Wirkungen erzielen, wie mit lebenden und führte die Erfolge deshalb auf reine Giftwirkung zurück. Nach intravenöser Einführung verschwanden die Typhusbacillen sehr schnell wieder aus der Blutbahn. Am längsten fanden sie sich im Knochenmark, weiterhin in Leber und Milz. Die durch die Injektion von Typhusbacillen im Darm der Versuchstiere gesetzten Veränderungen, wie Schwellung und Verschorfung der Lymphfollikel, sowie Hämorrhagien, ferner die Milz- und Mesenterialdrüsenvergrößerung sind nach Sirotinin nicht spezifischer Art. Entsprechende durch nicht spezifische bakterielle Giftstoffe bedingte Veränderungen konnte er durch Bact. coli und andere hervorrufen. Letzteres gelang ebenfalls später Blackstein[13], welcher bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von Bact. coli dieselben Veränderungen beobachtete wie bei Typhusbacillen, besonders Schwellung der Peyerschen Haufen und Vergrößerung der Milz.

Den gleichen Standpunkt vertraten dann auf Grund ihrer Untersuchungen Ali-Cohén[7], Baumgarten[8] sowie Wolfowicz[9]. Sie konnten eine Vermehrung der Bacillen im Tierkörper nicht feststellen und faßten demgemäß ihre Wirkung als reine Intoxikation auf, während Cygnaeus[10] neben dieser die Möglichkeit einer Infektion offen ließ.

Nicht in Einklang zu bringen mit diesen Ergebnissen sind wiederum die Beobachtungen von Chantemesse & Widal[11] sowie Gilbert & Girode[12]. Die ersteren sahen nach subkutaner Injektion kleiner Mengen von Typhusbacillen den Tod von Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen. Die Bakterien wollten sie in Leber und Milz wieder nachgewiesen haben. Gilbert & Girode beobachteten nach subkutaner Injektion von 1 ccm Bouillonkultur bei Meerschweinchen den Tod der Tiere nach einigen Wochen. Die Plaques waren geschwollen und ulzeriert. Aus der Milz konnten sie Typhusbacillen züchten.

Ob und inwieweit bei diesen letzteren den obigen widersprechenden Ergebnissen vielleicht Versuchsfehler (Paratyphusbacillen?) mitgewirkt haben, mag dahingestellt bleiben. Zum Teil sind diese Widersprüche vielleicht auch durch die Verschiedenheit der angewandten Dosierung erklärlich. Letzteres geht aus den Untersuchungen von Petruschky[14] hervor, der mit exakt abgewogenen Agarkulturmengen arbeitete. Er konnte bei intraperitonealer Einverleibung für Mäuse als kleinste tödliche Dosis 0,15—0,3 mg, d.h. pro kg Körpergewicht 10 bis 15 mg feststellen. Bei subkutaner Injektion war die Dosis letalis minima dagegen 5—6mal größer. Für Ratten fanden sich ganz entsprechende Zahlen, für Meerschweinchen betrug die tödliche Menge 5—10 mg pro kg Gewicht. Bei Kaninchen schwankten diese Werte etwas. Während sich aus dieser direkten Proportionalität der Werte für die verschiedenen Applikationsmethoden der sichere Schluß auf das hauptsächliche Vorhandensein einer Giftwirkung ziehen ließ, zeigte sich bei weiteren Versuchen Petruschkys[14] doch auch eine deutliche Vermehrung der Typhusbacillen im Tierkörper. Wenn der genannte Autor eine Maus intraperitoneal mit der eben tödlichen Dosis getötet hatte, so konnte er durch Injektion des Peritonealexsudates der frisch verendeten Maus bei einer fortlaufenden Reihe von Mäusen jedesmal die Tiere wieder tödlich infizieren (Aggressinwirkung?). Es trat hierbei jedoch nur immer eine geringe Vermehrung der spezifi-

schen Bakterien auf, besonders in den serösen Höhlen. In den Organen und im Herzblut fanden sie sich nur in ziemlich spärlicher Anzahl.

Ueber entsprechende Ergebnisse bei Mäusen berichten GERMANO & MAUREA[15]. Auch sie faßten die Wirkung der Bacillen im Tierkörper in erster Linie als Giftwirkung auf, sahen aber daneben auch eine unzweifelhafte Vermehrung. Weitere Untersuchungen von CHANTEMESSE & WIDAL[16] sowie SANARELLI[17] bestätigten ebenfalls die Beobachtungen PETRUSCHKYS.

Sehr umfassende und wichtige Untersuchungen über die Pathogenität des Typhusbacillus bei intraperitonealer Injektion an Meerschweinchen stellten dann schließlich PFEIFFER & KOLLE[18] an. Die Ergebnisse sind etwa folgende. Je nach der Menge und Virulenz der angewandten Kultur verlief die Infektion sehr verschieden. Die Virulenz schwankte bei frisch isolierten Kulturen zwischen $^1/_5$ und $^1/_{50}$ Normalöse (1 Normalöse = 2 mg Kultur) etwa 20-stündiger Agarkultur, bei älteren Laboratoriumskulturen lag sie ungefähr zwischen $^1/_2$—$^1/_5$ Oese. Die verwendeten Meerschweinchen müssen etwa ein Gewicht von 300 g besitzen. Zu junge Tiere erliegen der Giftwirkung zu leicht. Erwähnt sei hier sogleich ergänzend, daß später unter den gleichen Versuchsbedingungen KUTSCHER & MEINICKE*) bei einigen von LENTZ früher isolierten Kulturen eine noch wesentlich höhere Virulenz für Meerschweinchen bis zu $^1/_{100}$—$^1/_{200}$ Oese feststellen konnten. Eine derartig gesteigerte Virulenz stellt bei Typhusstämmen aber immerhin eine verhältnismäßig seltene Ausnahme dar. Im Verfolg ihrer Untersuchungen konnten PFEIFFER & KOLLE feststellen, daß nach intraperitonealer Injektion relativ großer Mengen von Bakterien bei den Tieren ein reichliches seröses, oft leicht sanguinolentes Peritonealexsudat auftritt, in welchem sich bei Entnahme mittels Glaskapillaren massenhafte, lebhaft bewegliche, sich bis zum Tode des Tieres vermehrende Bakterien nachweisen ließen. Die Tiere verenden bereits nach 6—8 Stunden unter starkem Abfall der Körpertemperatur (bis 30°) ohne charakteristische Allgemeinerscheinungen. Die Milz ist bei der Sektion klein und schlaff, der Darm blaß, zuweilen leicht gerötet. Im Peritonealexsudat finden sich massenhafte Typhusbacillen, in geringerer Menge ebenfalls im Blut und in den Organen, ein Beweis dafür, daß es in solchen Fällen tatsächlich zur Allgemeininfektion gekommen ist. Bei Anwendung an der Virulenzgrenze liegender Bakterienmengen findet sich dagegen nur spärliches, zähschleimig-eitriges Exsudat mit wenigen, gut erhaltenen, beweglichen Bakterien. Die große Mehrzahl der letzteren ist vielmehr unbeweglich und teils im Exsudat frei, teils innerhalb von Leukocyten im Zerfall begriffen. Der Tod der Tiere erfolgt in solchen Fällen erst nach mehreren Tagen. Es findet sich dann ein zäher eitrig-fibrinöser Belag auf der Darmserosa und Leberoberfläche mit spärlichen Bakterien. Oft indes ist das Exsudat sogar steril. Die Organe und das Blut enthalten keine Bakterien. Diese Befunde lassen erkennen, daß bei Applikation gerade noch tödlicher Dosen bereits eine starke Abwehrbewegung des Tierkörpers einsetzt, die genügt, die Bakterien selbst durch Auflösung in der Bauchhöhle bzw. den Leukocyten unschädlich zu machen. Die Tiere erliegen dann, ohne daß

*) Nicht veröffentlicht.

es zu einer Allgemeininfektion kommt, lediglich der Wirkung der durch Auflösung der Bakterien freiwerdenden Endotoxine der letzteren. Die Ergebnisse der Untersuchungen von Pfeiffer & Kolle sind bisher von allen Seiten bestätigt worden und besitzen auch heute noch ihre volle Gültigkeit. Sie lassen ebenfalls erkennen, daß die Pathogenität des Typhusbacillus für Versuchstiere in erster Linie auf seiner Giftwirkung beruht. Inwieweit neben den an den Bakterienleib gebundenen Endotoxinen bei der Auslösung der Krankheitserscheinungen etwa noch andere, vielleicht lösliche sezernierbare Giftstoffe in Frage kommen können, welche von einigen Autoren auch beim Typhusbacillus angenommen werden, muß einer Erörterung im Kapitel Immunität vorbehalten bleiben.

Erwähnt seien jedoch im Anschluß hieran noch einige weitere Mitteilungen über das Vorkommen von Typhusbacillen bzw. Infektionsversuche mit solchen bei Tieren.

So verfütterte Remlinger[19] an Kaninchen und Ratten, die er mehrere Tage hatte hungern lassen, mit Typhuskulturen getränkte Kohl- und Salatblätter. In den Darmentleerungen der Tiere konnte er Typhusbacillen nachweisen. Bei einigen nach mehreren Wochen verendeten bzw. getöteten Tieren fanden sich ulzerative Prozesse an den Darmfollikeln; aus Milz und Mesenterialdrüsen konnten Typhusbacillen isoliert werden. Nach Wiener[20] waren ferner Ratten, welche die Kadaver typhusinfizierter Ratten gefressen hatten, an Typhus eingegangen. Eine ähnliche Beobachtung machte Mills[21] bei Ratten, welche zu typhusbacillenhaltigen Fäkalien Zutritt gehabt hatten. Auch im Darm und in den Exkrementen solcher Tiere ließen sich Typhusbacillen nachweisen.

Gabbi[22] berichtet, daß es ihm gelungen sei, bei Ziegen durch intravenöse Injektion von Typhusbacillen leichte Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Die Milch der Tiere enthielt lange Zeit hindurch virulente Typhusbacillen.

Nach Scordo[23] lassen sich Ziegen oral und intravenös tödlich mit Typhusbacillen infizieren. Nur die intravenös infizierten zeigten Krankheitserscheinungen. Die infizierten Tiere blieben mehrere Monate lang infektiös. Die Ausscheidung der virulenten Bakterien aus dem Tierkörper erfolgte durch Fäces, Harn und Milch. Diese Befunde und Ergebnisse konnten bei einer Nachprüfung von Hailer & Ungermann[28] in keiner Weise bestätigt werden.

Im Milzabszeß eines Rindes fanden Levy & Jakobsthal[24] Typhusbacillen.

Courmont & Rochaix[25] konnten in den Exkrementen von Hunden, die sie mit den Ausscheidungen Typhuskranker gefüttert hatten, mehrere Tage lang lebensfähige Typhusbakterien nachweisen. Die Hunde zeigten keinerlei Krankheitserscheinungen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß Grünbaum[26] bei einem Schimpansen typhusähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen nachweisen konnte, ferner eine Mitteilung von Weinberg[27], der bei einem reichliche Mengen von Trichocephalus ausscheidenden Affen durch Einführung von Typhusreinkulturen in den Magen ein echtes typhöses Fieber erzeugen konnte. Die Eingeweidewürmer sollen das Eindringen der Bakterien in die Darmwand begünstigt haben.

Wenn auch aus diesen Beobachtungen nicht hervorgeht, daß unsere Haustiere oder überhaupt Tiere an einer Infektion mit Typhus-

bacillen, wenigstens nicht spontan, erkranken, so scheint doch immerhin die Möglichkeit gegeben, daß sie die Erreger des menschlichen Abdominaltyphus in sich aufnehmen und vorübergehend beherbergen bzw. ausscheiden können. Eine wesentliche praktische Bedeutung kommt dieser Frage jedenfalls nicht zu. In allen den zuletzt genannten Versuchen handelt es sich mit Ausnahme derjenigen von Wiener und Courmont & Rochaix um künstliche Infektionsversuche unter unnatürlichen Bedingungen, wie sie in Wirklichkeit nicht vorhanden sind. Die Beobachtungen an Ratten und Hunden sind indes, soweit bekannt, von anderer Seite bisher noch nicht bestätigt worden.

Literatur.

1. Gaffky, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
2. Fränkel, E., & Simmonds, Centralbl. f. klin. Med., **1885**, S. 737 und Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Hamburg **1886**.
3. Fränkel, A., Centralbl. f. klin. Med., **1886**, Nr. 10.
4. Seitz, Bakteriol. Studien zur Typhusätiologie. München **1886**.
5. Beumer & Peiper, Centralbl. f. klin. Med., **1886**, Nr. 37 und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, **1886**; Bd. 2, 1887.
6. Sirotinin, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, **1886**.
7. Ali-Cohen, Dissert. Groningen **1886**.
8. Baumgarten, Centralbl. f. klin. Med., **1887**, Nr. 4.
9. Wolfowicz, Zieglers Beitr., Bd. 2, **1887**.
10. Cygnaeus, Ebenda, Bd. 7, **1890**.
11. Chantemesse & Widal, Arch. de physiol. norm. et pathol., 1887.
12. Gilbert & Girode, Gaz. méd. de Paris, **1891**, Nr. 21.
13. Blackstein, The Johns Hopkins Hosp. Bull., **1891**, Nr. 4.
14. Petruschky, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1892**.
15. Germano & Maurea, Zieglers Beitr., Bd. 12, **1893**.
16. Chantemesse & Widal, Ann. Pasteur, T. 6, **1892**.
17. Sanarelli, Ebenda, T. 6, **1892**.
18. Pfeiffer & Kolle, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, **1896**.
19. Remlinger, Ann. Pasteur, T. 11, **1897**.
20. Wiener, Centralbl. f. Bakt., **1903**.
21. Mills, Brit. med. Journ., 21. I. **1911**.
22. Gabbi, Rif. med., **1908**, Nr. 12 (Deutsche med. Wochenschr., **1908**, S. 666).
23. Scordo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 57, **1911**.
24. Levy & Jakobsthal, Arch. f. Hyg., Bd. 44, **1903**.
25. Courmont & Rochaix, Sem. méd., **1910**, Nr. 26; Lyon méd., 1910, p. 503.
26. Grünbaum, Münch. med. Wochenschr., **1897**, S. 330.
27. Weinberg, Sem. méd., **1907**, Nr. 1.
28. Hailer & Ungermann, 6. Tagung d. Freien Vereinig. f. Mikrobiol., Berlin 1912. Centralbl. f. Bakt., **1912**, Beilage.

IX. Epidemiologie.

Wenngleich durch die Entdeckung des Typhusbacillus die Aetiologie des Abdominaltyphus als solche klargestellt und bald auch allgemein anerkannt war, so gingen doch die wissenschaftlichen Ansichten über die Uebertragung der Krankheit auch nach dieser Entdeckung noch lange Zeit nicht unwesentlich auseinander. Viele epidemiologische Beobachtungen harrten noch lange Jahre hindurch der Deutung und Klärung. Diese hat in vielen Punkten erst die seit 1902 im Südwesten Deutschlands unter der Leitung von R. Koch in großem Maßstabe aufgenommene Typhusbekämpfung gebracht.

Sehen wir ab von jener früheren Anschauung, welche die Entstehung und Verbreitung des Typhus auf miasmatisch-kontagiöser

Grundlage annahm, so beherrschte noch längere Zeit nach der Entdeckung des Typhusbacillus zunächst hauptsächlich die sogenannte von Pettenkofersche Lehre das Feld der Typhusepidemiologie. Nach ihr sollte sinkender Grundwasserstand ein Steigen, zunehmender bzw. eine Zunahme der Niederschläge dagegen eine Abnahme der Typhushäufigkeit bedingen. Auf diese für die Münchener Verhältnisse zutreffenden Beobachtungen v. Pettenkofers[1] und Buhls[2] gründete sich weiter die Auffassung, daß das „Typhusgift" erst eine Zeit der „Reifung" im Boden durchmachen müsse, ehe es bei günstiger Bodenbeschaffenheit zur Verbreitung der Seuche bzw. zur Entstehung von Epidemien kommen könne. Das Wasser sollte mit der Verbreitung und Uebertragung des Typhus entgegen der ursprünglichen Ansicht R. Kochs und seiner Schüler nichts oder nur wenig zu tun haben, da nach v. Pettenkofer ja gerade der niedrige Grundwasserstand mit der erhöhten Typhushäufigkeit zusammenfällt.

Diese „lokalistische" Anschauung, welche in epidemiologischer Beziehung gewissermaßen einen gesunden vom ungesunden Boden unterscheidet, hat zwar noch bis in die neueste Zeit hinein ihre Verfechter gefunden (Emmerich & Gemünd[3], Wolter[4]). Heute ist sie indes ohne Zweifel durch die neueren wissenschaftlichen epidemiologischen Tatsachen überholt, deren Feststellung wir in erster Linie der systematischen Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches verdanken. Wir wissen zwar, daß der Typhusbacillus längere Zeit, unter Umständen sogar monatelang im Erdboden seine Lebensfähigkeit bewahren kann. Andererseits ist es aber auch bekannt, daß es zu einer Vermehrung der Typhuserreger im Erdboden unter natürlichen Verhältnissen nicht kommt, und daß das Auftreten von Typhusepidemien von der Bodenbeschaffenheit, der Höhe des Grundwasserstandes und der Jahreszeit in weiten Grenzen vollständig unabhängig ist. Unabhängig von der Bodenbeschaffenheit heftet sich der Unterleibstyphus als Kriegsseuche in fast allen älteren und neueren Feldzügen in Europa und in außereuropäischen Ländern an die Fersen der Kriegsheere, auch selbst im Seekriege bleiben Typhusepidemien nicht aus (Momose[5]). Bei niedrigstem Wasserstand im Hochsommer und bei hohem Wasserstand im Winter werden Typhusepidemien beobachtet. Vielfach konnte ein Ansteigen der Typhusfrequenz mit der Zunahme der Niederschläge festgestellt werden (Reincke[6], Berger[7], Bandi[8], Behrens[9], Rieger[10] u. a.). Bekannt ist eine größere Reihe von einwandfrei festgestellten Trinkwasserepidemien mit Nachweis der Erreger im Wasser unabhängig von Jahreszeit und Bodenbeschaffenheit. Näheres bezüglich der v. Pettenkoferschen Bodentheorie und ihrer Widerlegung vgl. Gotschlich, dieses Handbuch, Bd. I.

Die lokalistische Lehre v. Pettenkofers ließ sich also nicht mehr aufrecht erhalten. Statt ihrer drängten alle neueren Beobachtungen immer mehr und mehr zu der Auffassung, daß allein der typhusinfizierte Mensch bzw. seine die Krankheitserreger enthaltenden Ausscheidungen die eigentliche Infektionsquelle des Abdominaltyphus darstellen. Als Verbreitungswege kommen alle diejenigen Möglichkeiten in Betracht, welche eine Uebertragung der Erreger, sei es unmittelbar oder mittelbar, vom infizierten auf den gesunden Organismus gestatten, sobald diese den ersteren mit den Ausscheidungen in virulentem Zustand

verlassen haben. Wir werden demnach zu unterscheiden haben „Quellen der Infektion" und „Uebertragungswege".

A. Quellen der Infektion.

Als ursprüngliche Quellen der Infektion kommen von den die Erreger enthaltenden Ausscheidungen des infizierten Organismus unter praktischen Verhältnissen in erster Linie Stuhl und Harn, in zweiter alle übrigen die Bacillen enthaltenden Ex- und Sekrete, besonders vielleicht noch in selteneren Fällen der Auswurf sowie zuweilen vielleicht der Eiter posttyphöser Abszesse in Frage (vgl. Abschnitt V).

In epidemiologischer Beziehung ist bezüglich der Bewertung der Infektiosität dieser Quellen des Typhusvirus besonders noch folgendes bemerkenswert.

Die hauptsächlichste Infektionsquelle bilden die Darmentleerungen mit Typhus infizierter Personen. Die Ausscheidung der Erreger mit den Darmentleerungen erfolgt bei Kranken und Rekonvaleszenten nicht regelmäßig, sondern oft schubweise (Simon & Dennemark[11], v. Drigalski[12]). Nach G. Mayer[13] und O. Mayer[33] kann man periodisch und ständig ausscheidende Krankheitsfälle unterscheiden.

Die Typhusbacillen können zeitweise so massenhaft in dem Stuhl auftreten, daß die Darmflora längere Zeit von ihnen fast vollständig verdrängt wird. Hierbei gestattet das äußere Aussehen und die Beschaffenheit der Darmentleerungen keinen Anhalt für eine Beurteilung ihrer etwaigen Infektiosität (v. Drigalski[12]).

Der Krankheitsperiode nach werden nach übereinstimmenden Angaben von v. Drigalski[12], [15], Brion & Kayser[16] sowie Gaehtgens & Brückner[17] durchschnittlich in der 3. Krankheitswoche am häufigsten Typhusbacillen in den Darmentleerungen gefunden (vgl. auch Levy & Gaehtgens[18] sowie Richardson[10]). Auf besondere wichtige Verhältnisse bezüglich der zeitlichen Ausscheidung wird später noch ausführlicher eingegangen werden.

Auf den Harn als Infektionsquelle haben zuerst besonders Petruschky[20] und Neufeld[21] hingewiesen (vgl. Abschnitt V). Die ursprüngliche Annahme, daß die Krankheitserreger etwa in 25—30 Proz. aller Fälle mit dem Harn ausgeschieden werden, konnte nach v. Drigalski[12] durch die Untersuchungen der Typhusbekämpfungsstationen nicht ganz bestätigt werden. Nach seinen Angaben scheint die Typhusbakteriurie im allgemeinen doch etwas weniger häufig zu sein.

Ueber das zeitliche Auftreten der Bacillen im Harn siehe Abschnitt V. Im allgemeinen kann heute als feststehend gelten, daß in jedem Stadium des Typhus die Bacillen im Harn erscheinen können.

Hervorzuheben ist ferner noch, daß das äußere Aussehen des Harns, ob getrübt oder klar, eine Beurteilung seiner Infektiosität nicht ohne weiteres gestattet. Die Bacillen können im Harn schubweise auftreten, und zwar zuweilen plötzlich und in so großen Massen, daß durch sie eine bakterielle Trübung des letzteren bedingt wird. Andererseits kann aber auch vollkommen klarer Harn sehr reichliche Mengen von Typhusbacillen enthalten (Frosch[22], v. Drigalski[12]).

Ueber das Vorkommen der Typhusbacillen in den Respirationsorganen und im Sputum etc. sowie in posttyphösen Eiterungen finden

sich im Abschnitt V ausführliche Mitteilungen. Nach Mitteilungen v. Drigalskis[12] wurden während der Typhusbekämpfung wiederholt Entleerungen von Typhusbacillen aus Gallenfisteln beobachtet. Neuinfektionen kamen hierdurch nicht zustande.

Das von v. Drigalski[15] zuerst nachgewiesene und später von Prigge[23], Mayer[24], Niepraschk[25] und Hoke[25a] bestätigte Vorkommen der Typhuserreger auf der sauren Magenschleimhaut bzw. im Erbrochenen läßt erkennen, daß der erbrochene Mageninhalt der Typhuskranken gelegentlich infektiös sein kann.

Bei der Besprechung der Epidemiologie des Abdominaltyphus erscheinen verschiedene Umstände von Wichtigkeit, welche ein Zustandekommen der Infektion begünstigend beeinflussen können.

Zunächst ist hier zu erwähnen die Ansteckungsfähigkeit des Infizierten in zeitlicher Beziehung. Oben war bereits kurz darauf hingewiesen worden, daß die meisten positiven Stuhlbefunde sich bei Kranken in der 3. Krankheitswoche finden. (Abstoßung der Geschwürsschorfe im Darm!) Mit der hierauf begründeten und im allgemeinen wohl auch richtigen Anschauung, daß die Infektiosität des Typhuskranken zu dieser Zeit am höchsten sei, stimmt allerdings nicht überein die Angabe von Klinger[26], der von 812 Typhusfällen nur 116 auf die dritte, dagegen 345 auf eine frühere Krankheitszeit zurückführt.

Als eine besonders epidemiologisch bedeutungsvolle Errungenschaft der Arbeiten der Typhusbekämpfung ist die Feststellung zu begrüßen, daß der Typhuskranke nicht nur auf der Höhe der Krankheit infektiöse Bacillen mit seinen Entleerungen ausscheiden kann. Die Krankheitserreger finden sich vielmehr in den Ausscheidungen schon in der allerersten Krankheitsperiode und sogar in der Inkubationszeit und ferner, was besonders wichtig ist, noch in der Rekonvaleszenz und selbst nach völliger klinischer Genesung.

Im Inkubationsstadium konnten Typhusbacillen in den Darmentleerungen festgestellt werden von Conradi[27], [28], G. Mayer[29] und Prigge[30]. Diese Tatsache besitzt gewiß eine nicht unwesentliche epidemiologische Bedeutung, da solche äußerliche Krankheitserscheinungen noch nicht darbietende Infizierte während der zuweilen recht erheblichen Inkubationszeit oft reichlich Gelegenheit haben werden, den Ansteckungsstoff zu verschleppen.

Auf die Erscheinung der Fortdauer der Bacillenausscheidung in der Rekonvaleszenz hat zuerst v. Drigalski[15] hingewiesen. Diese Beobachtungen wurden bald von anderer Seite bestätigt (Herbert[31], Lentz[32], Kutscher[33] u. a.). Brion & Kayser[16] fanden noch bei 7 Proz. der Untersuchten nach dem 15. Tage der Rekonvaleszenz im Stuhl oder Harn Typhusbacillen. Nach Simon & Dennemark[11] scheiden $^2/_3$ aller Typhusrekonvaleszenten Typhusbacillen aus. G. Mayer[29] berichtet, daß in einer großen Anzahl schwerer Fälle die Ausscheidung der Erreger mit dem Stuhl erst 6—8 Wochen nach der völligen Entfieberung begann. Derartige Fälle werden von Conradi als Spätausscheider bezeichnet.

Nicht selten kommt es vor, daß die Bacillenausscheidung trotz völliger klinischer Genesung auch nach Ablauf der eigentlichen Rekonvaleszenz noch längere Zeit, unter Umständen das ganze spätere Leben hindurch, fortbestehen bleibt. Der Typhuskranke hat sich zu einem äußerlich völlig gesunden Dauerausscheider entwickelt.

Diese Dauerausscheidung von Typhuserregern nach früher überstandenem Abdominaltyphus kann sowohl mit den Darmentleerungen als auch dem Harn erfolgen.

Der Begriff „Dauerausscheider" setzt nach der heute landläufigen Bezeichnung voraus, daß der betreffende Bacillenausscheider eine Typhuserkrankung überstanden hat, und daß die Ausscheidung noch eine gewisse Zeit nach der völligen klinischen Genesung anhält. Während früher hierfür als Zeitraum 3 Monate angenommen wurden (KIRCHNER[34], FROSCH[35] u. a.), will neuerdings PRIGGE[36] diese Grenze auf ein Jahr nach Ablauf der klinischen Erscheinungen hinausschieben, da erfahrungsgemäß nach einjährigem Bestehen ein Aufhören der Bacillenausscheidung kaum noch beobachtet wird, während kürzere Zeit ausscheidende Fälle noch häufiger spontan zur sogenannten bakteriologischen Genesung kommen. Er unterscheidet demnach temporäre, d. h. kürzere Zeit als ein Jahr, und chronische, d. h. länger als ein Jahr ausscheidende Dauerausscheider.

Im Gegensatz zu den Dauerausscheidern werden in der Nomenklatur der Typhusepidemiologie als „Bacillenträger" bisher allgemein solche Personen bezeichnet, die Typhusbacillen ausscheiden bzw. in sich beherbergen, ohne nachweislich an Typhus erkrankt gewesen zu sein. Diese Unterscheidung ist eigentlich nicht recht sachlich und logisch begründet. Denn jeder Dauerausscheider „trägt" d. h. beherbergt die Bacillen ebensogut wie der „Träger", und umgekehrt gewinnt der letztere seine epidemiologische Bedeutung erst lediglich dadurch, daß er die infektiösen Bacillen ebenfalls ausscheidet. In vielen Fällen wird außerdem auch eine Entscheidung unmöglich sein, ob ein „Bacillenträger" nicht doch früher eine Typhuserkrankung leichtester Art überstanden hat und somit eigentlich zu den Dauerausscheidern zu rechnen wäre. Auch das Fehlen jeglicher spezifischen Reaktionsprodukte im Blute der Bacillenträger läßt diese Möglichkeit keineswegs sicher ausschließen (vgl. das Kapitel „Immunität bei Typhus").

Diese verschiedenen Unstimmigkeiten in der Bezeichnungsart haben denn auch verschiedentlich zu Versuchen geführt, andere Bezeichnungen auf diesem Gebiete einzuführen. So schlägt FORNET[37] vor, Dauerausscheider und Bacillenträger unter dem gemeinsamen Begriff „Typhuswirte" zusammenzufassen. Neuerdings empfiehlt CONRADI[38], Ausscheider nach Typhus als „Hauptbacillenträger", solche ohne vorhergegangenen Typhus als „Nebenbacillenträger" zu bezeichnen. Eine Unterscheidung im letzteren Sinne erscheint bis zu einem gewissen Grade insofern gerechtfertigt, als in epidemiologischer Beziehung die „Dauerausscheider" in der Tat eine wesentlich wichtigere Rolle spielen als die nur vorübergehend Bacillen in geringer Zahl ausscheidenden „Bacillenträger" im ursprünglichen Sinne des Wortes.

Die Tatsache, daß der infizierte Organismus nach anscheinend völliger klinischer Genesung des Abdominaltyphus die Krankheitserreger noch jahrelang in einzelnen Herden beherbergen kann, ist schon seit längerer Zeit bekannt. Diese Latenz der Typhusbacillen, z. B. bei posttyphösen Eiterungen vorwiegend des Knochengerüstes, besaß indes mehr chirurgisches Interesse, jedenfalls keine besondere epidemiologische Bedeutung, da diese Herde, weil sie nicht mit der

Außenwelt in Verbindung standen, keinen alltäglichen Anlaß zur Verstreuung und Verbreitung der Krankheitserreger geben konnten.

Epidemiologisch wichtig war erst die bei der Typhusbekämpfung gemachte Feststellung, daß in Verbindung mit solchen Herden längere oder kürzere Zeit nach Ueberstehen der Typhusinfektion bzw. auch ohne den Nachweis der letzteren auch eine Ausscheidung von Typhusbacillen stattfinden könne.

Für eine derartige Ausscheidung von Bacillen kommen praktisch nur zwei Wege in Betracht: Harn und Stuhl.

1. Harn.

Wie im Abschnitt V bereits ausgeführt, ist der Abdominaltyphus als Bakteriämie aufzufassen, während deren Verlaufes es zu embolischen Metastasen in den inneren Organen, wie Milz, Leber, Nieren, Knochenmark, Mesenterialdrüsen usw. kommt. Treten solche metastatischen Herde in den Nieren (Lymphome, Wassilieff [39] oder Abszesse), der Harnblase, Prostata oder den Samenbläschen auf, so wird die weitere Folge im Falle des Durchbruches der Herde in die Harnwege eine Beimischung von Typhusbacillen zum Harn sein. Je nach der baldigen oder späteren Ausheilung bzw. Resorption solcher Herde wird die Ausscheidung der Bacillen mit dem Harn verschieden lange Zeit dauern können. (Temporäre und chronische Urinausscheider.)

Daß es in der Regel tatsächlich zur Bildung von embolischen Prozessen hauptsächlich wohl in den Nieren kommt, ehe die Bacillen bei Kranken im Harn auftreten, scheint daraus hervorzugehen, daß die Erreger zwar schon in den allerersten Krankheitstagen fast regelmäßig im Blut, dagegen im Harn fast stets erst in den späteren Krankheitswochen nachzuweisen sind. Wenn die Typhusbacillen die Nieren einfach wie ein Filter passierten, dann müßten die Zeiten für das Vorkommen in Blut und Urin zusammenfallen bzw. parallel gehen (Prigge [36]).

Ob ausnahmsweise Typhusbacillen auch die ungeschädigten oder die lediglich durch Typhustoxine geschädigten Nieren passieren können, wie es neuerdings wenigstens für nur vorübergehende Urinausscheider ohne nachweisbare vorherige Erkrankung Prigge [36] annimmt, dürfte noch nicht als absolut sicher anzusehen sein. Die meisten an Tieren angestellten experimentellen Untersuchungen sprechen wenigstens gegen diese Auffassung (vgl. Abschnitt V).

Betreffs des Vorkommens der übrigen im Gebiete der Harnwege beobachteten Typhusmetastasen wird auf Abschnitt V verwiesen. Die Ansicht von Pick [40], daß die Ansiedelung der Typhusbacillen in den Harnwegen durch voraufgegangene Entzündung oder Eiterung nichttyphöser Art (Nieren- oder Blasensteine, Pyonephrose) begünstigt wird, hat viel Wahrscheinlichkeit für sich. Dieses ätiologische Moment dürfte in Parallele zu setzen sein mit der Rolle, welche die Gallensteine bei der Ansiedelung der Typhusbacillen in der Gallenblase spielen (s. später).

Die Verbreitung der Urinausscheider ist nach den bisherigen Feststellungen keine sehr große. Unter 314 Dauerausscheidern bzw. Bacillenträgern wurden bei den Untersuchungen der Typhusbekämpfung nur 23 = 7 Proz. reine Harnausscheider festgestellt. Bei 16 von diesen, die zufällig bei Umgebungsuntersuchungen entdeckt wurden

und vollständig gesund waren, wurde der Befund trotz mehrmaliger Untersuchung nur einmal erhoben (PRIGGE[36]). Von den übrigen 7 Harnausscheidern, bei denen wiederholt Bacillen festgestellt wurden, waren 6 nachweisbar typhuskrank gewesen.

Die Dauer der Ausscheidung mit dem Harn betrug je einmal 1, 6 und 7 Monate, 3mal länger als ein Jahr nach Eintritt der klinischen Genesung (PRIGGE[36]). Die längsten in Beobachtung befindlichen Fälle von Ausscheidung mit dem Harn erstreckten sich nach PRIGGE auf $1^1/_2$ und 5 Jahre. Im letzteren Falle betrug die wahrscheinliche Ausscheidungsdauer 9 Jahre. Bei einer Person mit nachweisbarer 3 Monate langer Harnausscheidung war eine vorhergehende manifeste Typhuserkrankung nicht nachweisbar. Eine derartige Dauer der Ausscheidung ist indes ohne einen Typhusbacillenherd in den Harnwegen nicht recht denkbar. Weitere Fälle von Typhuswirten mit länger andauernder Urinausscheidung werden mitgeteilt von HOUSTON[41] (3 Jahre), QUECKENSTEDT[42] (5 Jahre), IRVIN & HOUSTON[43] (7 Jahre), MEYER & AHREINER[44] (10 Jahre), DÖNITZ[45] (7 Monate), NIEPRASCHK[46] (8 Jahre), USTVEDT[47], ZWEIG[48], TSUZUKI[49].

Die Gefährlichkeit jedes einzelnen Urinausscheiders ist ohne Zweifel größer als diejenige eines Stuhlausscheiders. Der Harn wird nicht nur auf dem Abort, sondern gelegentlich überallhin entleert. Verschmutzung mit Harn ist im Gegensatz zur Stuhlbeschmutzung nicht leicht zu erkennen, und die Entleerung des Harns findet sehr viel häufiger statt als die des Kotes. Deshalb ist die Gefahr der Verschleppung der Typhusbacillen mit dem Harn im allgemeinen ungleich größer als bei der Absetzung mit dem Kot. Hinzu kommt, daß die Zahl der mit dem Harn ausgeschiedenen Typhusbacillen in der Regel außerordentlich groß ist. So berichtet PETRUSCHKY[50] über einen Fall, bei dem in 1 ccm Harn eines Typhuskranken 180 Millionen Typhusbacillen gezählt wurden. In dem Fall von TSUZUKI[49] wurden 30 Mill. Typhusbacillen in 1 ccm Harn festgestellt. In dem von NIEPRASCHK[46] mitgeteilten Fall konnten in 3 Jahren 28 Infektionen auf den betreffenden Urinausscheider zurückgeführt werden. Er schied im Kubikzentimeter Harn etwa $2^1/_2$ Millionen, in der gesamten Tagesmenge also nahezu 4 Milliarden Typhusbacillen aus. REMLINGER[50a] weist auf die Möglichkeit der Infektion des Mannes beim geschlechtlichen Verkehr mit einer Urinausscheiderin hin.

Wegen der großen Anzahl der vorhandenen Typhusbacillen bei Urindauerausscheidern, bei denen auch in der Regel Begleitbakterien fehlen, ist der bakteriologische Nachweis der Bacillen im Harn der Ausscheider ganz im Gegensatz zum Nachweis in den Stuhlentleerungen gewöhnlich nicht schwierig. Nach CARETTO[51] tritt eine Vermehrung der aus Nierenherden stammenden Typhusbacillen im Harn nur bei alkalischer Reaktion des letzteren ein. Bei 3 Kranken mit sterilem sauren Harn konnte er dadurch, daß er diesen alkalisierte, noch den bakteriologischen Nachweis der Typhusbacillen erbringen. Auch ROLLY[52] machte die Beobachtung, daß saurer Urin die Typhusbacillen schädigt.

Die Beseitigung der Ausscheidung von Typhusbacillen mit dem Urin läßt sich in der Regel erreichen durch innerliche Gaben von Urotropin, Helmitol, Hetralin oder Bovovertin. Die Wirkung dieser Präparate beruht auf Abspaltung von Formaldehyd. Urotropin und Helmitol besitzen oft unangenehme Nebenwirkungen,

die beim Hetralin wegfallen sollen. Das letztere wirkt bei alkalischem Urin energischer als bei saurem (Klimenko[53]). Zuweilen wurden vom Bovovertin noch Erfolge gesehen in Fällen, wo die andern Mittel versagt hatten (Niepraschk[46], Schneider[54]). Cummins, Fawcus & Kennedy[55] versuchten bei Urinausscheidern sauer reagierende Mittel, wie phosphor- und benzoesaures Natron und Antiseptika. Einen dauernden Stillstand der Ausscheidung vermochten sie jedoch nur mit Urotropin und ähnlichen Präparaten besonders in Verbindung mit Diureticis zu erreichen. Irwin & Houston[43] konnten durch die aktive Immunisierung mit abgetöteten Typhusbacillen bei einer Urinausscheiderin, die 7 Jahre Typhusbacillen entleert hatte, nach mehrmaliger Injektion des Vaccins die Bakteriurie zur Heilung bringen. Dagegen versagte diese Behandlungsmethode in den Fällen von Davies[56] und bei diesbezüglichen Versuchen gelegentlich der Typhusbekämpfung im Südwesten Deutschlands (Lentz[57]).

2. Stuhl.

Mit dem Stuhl können Typhusbacillen bei Gesunden ausgeschieden werden, entweder wenn sie mit der Nahrung aufgenommen werden und den Darm passieren, ohne sich anzusiedeln, d. h. zu einer Infektion zu führen, oder wenn sie dem Darminhalt nach dem Ueberstehen eines Typhus von dem noch infizierten Körper aus beigemischt werden. Im ersteren Falle handelt es sich um sogenannte gesunde Bacillenträger, im letzteren um vorübergehende oder chronische Ausscheider, sogenannte Dauerausscheider.

Gesunde Bacillenträger nehmen in der Umgebung von Typhuskranken vorübergehend Typhusbacillen in sich auf und scheiden sie mit den Darmentleerungen wieder aus, ohne zu erkranken. Die Gruber-Widalsche Reaktion ist bei solchen gesunden Bacillenträgern stets negativ. Gesunde Träger wurden zuerst sicher festgestellt von v. Drigalski & Conradi[58] in der Umgebung von Typhuskranken bei zwei völlig gesunden Personen, die vorher niemals Krankheitserscheinungen gezeigt hatten. Später konnten diese Befunde namentlich durch Beobachtungen bei der Typhusbekämpfung wiederholt bestätigt werden. Besonders wichtig sind in dieser Beziehung die Mitteilungen von Scheller[59]. Die Milch einer Meierei war durch eine Dauerausscheiderin verseucht. Unter 40 Personen, die auf den Genuß der Milch angewiesen waren, konnten 16 dauernd gesunde Bacillenträger festgestellt werden. In ihren Entleerungen fanden sich fast bei jeder Untersuchung Typhusbacillen. Diese Befunde hörten sofort auf, als nach Entdeckung der erwähnten Dauerausscheiderin die Infektionsquelle für die Milchverseuchung verstopft wurde. Nicht immer liegen die Verhältnisse für den Nachweis gesunder Bacillenträger so günstig wie in diesem Falle, weil in der Regel die infizierten Nahrungsmittel schon längst verbraucht sein werden bzw. die Ausscheidung der Typhusbacillen bei den gesunden Trägern aufgehört haben wird, ehe die Umgebungsuntersuchungen begonnen haben. Handelt es sich um einzelne Typhusfälle, so wird die Auffindung gesunder Bacillenträger unter Umständen ganz vom Zufall abhängig sein.

Ueber die Häufigkeit der gesunden, vorübergehend Typhusbacillen ausscheidenden Bacillenträger geben die Untersuchungen der Typhusbekämpfung einen ungefähren Anhalt. In der Umgebung von

rund 16500 Typhusfällen konnten im Bekämpfungsgebiet von 1904 bis Ende 1909 insgesamt als gesunde Bacillenträger 109 Personen ermittelt werden, darunter 44 Frauen, 33 Männer und 32 Kinder (Prigge[36]). Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß ihre Häufigkeit in Wirklichkeit größer ist, als aus diesen Zahlen entnommen werden kann. Offenbar entgehen nicht nur in der Umgebung einzelner sporadischer Typhusfälle manche gesunden Bacillenträger mit vorübergehender Ausscheidung durch Zufälligkeiten der bakteriologischen Feststellung, sondern häufiger noch aus dem Grunde, weil der Nachweis der von ihnen wohl ausnahmslos nach Lage der Dinge nur in geringer Zahl ausgeschiedenen Typhusbacillen in den Darmentleerungen mit unsern heutigen Untersuchungsmethoden in vielen Fällen nicht gelingt.

Die Gefährlichkeit und die epidemiologische Bedeutung der gesunden, vorübergehenden Typhusbacillenträger wird man im einzelnen Fall selbstverständlich keineswegs unterschätzen dürfen. Im allgemeinen aber wird ihre Bedeutung wegen der nur in geringem Maße und kürzere Zeit erfolgenden Ausscheidung der Krankheitserreger nicht allzu hoch zu veranschlagen sein. Eine sehr viel größere Rolle spielen bei der Verbreitung des Typhus ohne Zweifel die Stuhldauerausscheider.

Bei den Dauerausscheidern können sich theoretisch Typhusbacillen den Darmentleerungen zwar auf dem ganzen Wege durch das Darmrohr beimischen aus etwa dort an irgendeiner Stelle persistierenden Typhusherden, z. B. von der Bauchspeicheldrüse oder von Herden in den Ringfalten und Zotten des Dünndarms, vom Wurmfortsatz oder vielleicht gar von Herden in den Tonsillen her. Praktisch kommt indes als Quelle für das ständige oder vorübergehende Hineingelangen der Bacillen in den Darminhalt bei den Dauerausscheidern nur die Galle in Betracht (vgl. Abschnitt V). Nach den Untersuchungen von v. Drigalski[15] sowie Forster & Kayser[60] konnten bei Typhusleichen regelmäßig nur in den oberen Darmabschnitten, besonders dem Duodenum, Typhusbacillen in großer Menge, oft in Reinkultur nachgewiesen werden, während sie in den unteren Darmabschnitten nur sehr spärlich bzw. gar nicht mehr vorhanden waren. Zahlreich sind ferner die Befunde von Typhusbacillen im Gallenblaseninhalt von Typhusleichen (vgl. Abschnitt V). Mindestens sehr unwahrscheinlich wäre die Annahme, daß von den im untern Dünndarm auftretenden typhösen Geschwüren, aus denen sich bei Typhusleichen nur verhältnismäßig schwer Typhusbacillen züchten lassen, die letzteren in den oberen Dünndarmabschnitt hinaufwandern und sich daselbst stark vermehren sollten. Diese Ueberlegung und die vorhererwähnten Beobachtungen über die hauptsächlichsten Fundstätten der Bacillen im Darm der Typhusleichen weisen darauf hin, daß die Hauptquelle des stetigen Zuflusses von Typhusbacillen zum Darm in der Galle zu suchen, und daß der Befund zahlreicher Typhusbacillen im Duodenum nicht als die Ursache, sondern als die Folge der Ansiedelung der Baicllen in der Gallenblase anzusehen ist.

Ueber die Wege, auf denen die Typhusbacillen in die Gallenblase hineingelangen, ist bereits in Abschnitt V das hauptsächlichste gesagt worden. Es kommen nach den bisherigen experimentellen Feststellungen und den Befunden an Leichen nebeneinander die Infektion von embolischen Typhusbacillenherden der Gallenblasenwand aus

(J. Koch[61] und Chiarolanza[62]) und die hämatogene Infektion von Lebergewebe selbst her in Frage. Welcher von diesen beiden Wegen der häufigere ist, bedarf noch durch entsprechende Untersuchungen an Typhusleichen der weiteren Klärung.

Haben sich die Typhusbacillen erst einmal in der Gallenblase angesiedelt, so liegen die Verhältnisse bezüglich einer Ausheilung sich infolge ihrer Anwesenheit dort etwa entwickelnder entzündlicher Prozesse sehr viel ungünstiger als z. B. in den Nieren oder der Harnblase. Während die Harnwege ständig vom Urinstrom durchspült werden, bildet die Gallenblase im System der Gallenwege gewissermaßen einen toten Strang, in dem wegen der Stagnation der Galle für die Bacillen die günstigsten Ansiedelungs- und Fortkommensbedingungen gegeben sind. Die Folge hiervon ist die häufige chronische Ansiedelung der Typhusbacillen in der Gallenblase, infolge deren die Typhusrekonvaleszenten sich zu Dauerausscheidern entwickeln.

Für die Richtigkeit dieser Auffassung von der Entstehung der Typhusdauerausscheider sprechen die bisher über Obduktionen bei solchen mitgeteilten Befunde, bei denen sich stets die Bacillen in der mehr oder weniger veränderten Gallenblase (Perforation, Gallensteine) nachweisen ließen (Levy & Kayser[63], Kamm[64], Hilgermann[65], Grimme[66], Loele[67]). Nur in einem von Brückner[68] beobachteten Fall, welcher eine Frau betraf, die ein Jahr lang nach überstandener typhusverdächtiger Erkrankung Typhusbacillen ausgeschieden hatte, konnten weder in der Gallenblase noch sonstwo im Körper Typhusbacillen gefunden werden. Dieser Fall läßt jedoch zwanglos die Deutung zu, daß etwaige geringe Veränderungen der Gallenblase im Laufe der Ausscheidungszeit vollständig zur Ausheilung gelangt waren.

Ergänzt werden diese Obduktionsbefunde in willkommener Weise durch die Mitteilungen über Cholecystitis typhosa bei Dauerausscheidern mit mehr oder weniger hochgradigen Veränderungen der Gallenblase und positivem Bacillenbefund (vgl. Abschnitt V).

Da nur ein kleiner Bruchteil der Typhuskranken zu Dauerausscheidern wird, so ist anzunehmen, daß für die Entstehung der Dauerausscheidung im einzelnen Falle bzw. im allgemeinen besonders begünstigende Momente vorhanden sein müssen.

In Anbetracht der Tatsache, daß unter den Dauerausscheidern einschließlich der chronischen Bacillenträger hauptsächlich Frauen vertreten sind, führte Lentz[32] zunächst die Entstehung der Dauerausscheidung auf wiederholte Wochenbetten, Störungen des Allgemeinbefindens, Ueberanstrengung etc. zurück. Die verhältnismäßig häufigen Befunde von Dauerausscheidern in Irrenanstalten (Nieter & Liefmann[70] — unter 250 Insassen 7 Dauerausscheiderinnen —, Eccardt[71], Lemke[72], Zweig[48]) lassen daran denken, daß vielleicht auch bei Geisteskranken infolge der durch das seelische Leiden bedingten Störung des Allgemeinbefindens eine Erhöhung der Disposition vorhanden ist.

Auf einen sehr beachtenswerten Umstand machte zuerst Forster[73] aufmerksam. Aus der Beobachtung, daß bei den chronischen Dauerausscheidern und den Erkrankungen der Gallenwege Männer und Frauen in gleich verschiedenem Verhältnis beteiligt sind, zog

Forster den Schluß, daß die Ursache für die Entstehung beider Leiden dieselbe sei.

Für die Richtigkeit dieser Ansicht sprechen mehrere Tatsachen. In der ursprünglich keimfreien Galle (H. Quincke & Hoppe-Seyler[74]) können sich durch einfache Gallenstauung Cholesterinsteine bilden (Bacmeister[75]). Bei Frauen wird die Disposition zur Gallenstauung noch besonders erhöht durch das Tragen des Korsetts sowie durch die Schwangerschaft und die hiermit zusammenhängende Erschlaffung der Bauchfelligamente (Enteroptose). Hauptsächlich in diesen Umständen dürfte die häufigere Erkrankung der Frauen an Gallensteinleiden begründet sein.

Gallensteine machen vielfach keine Erscheinungen. Während insgesamt etwa 4—6 Proz. aller Erwachsenen Gallensteine beherbergen, sind etwa 90 Proz. der Gallensteinträger ohne Beschwerden (Literatur bei Quincke & Hoppe-Seyler[74]). Man kann annehmen, daß diese also in verhältnismäßig großer Anzahl vorhandenen Gallensteinträger das Hauptkontingent für die entstehenden Typhusdauerausscheider stellen. Typhusbacillen werden sich naturgemäß ganz besonders leicht in solchen Gallenblasen dauernd ansiedeln, in denen ihnen durch das Vorhandensein der Gallensteine und hiermit verbundene leichte Entzündungs- bzw. Reizzustände der Gallenblasenwand der Boden bereits geebnet ist. Da der Typhusbacillus selbst ebenfalls die Eigenschaft besitzt, Eiterungen zu erregen, so sind die Folgen häufig schwere Cholangitis bzw. Cholecystitis mit ihren weiteren Folgeerscheinungen.

Für das Bestehen von Beziehungen zwischen Dauerausscheidung und Gallenblasenleiden bzw. -steinen sprechen auch die Beobachtungen, daß die Disposition zur Erkrankung an Gallensteinen in eben demselben Maße mit dem zunehmenden Alter erhöht wird wie die Wahrscheinlichkeit für einen Typhuskranken Dauerausscheider zu werden (Prigge[30], [36], Fornet[37]).

Schließlich ist das Zahlenverhältnis zwischen Frauen und Männern an der Erkrankung an Gallensteinen sowohl wie an der Typhusdauerträgerschaft etwa das gleiche. Das erstere beträgt nach verschiedenen Literaturangaben bei Quincke & Hoppe-Seyler[74] etwa 8:2 (vgl. auch Prigge[36]). Von 261 chronischen Dauerausscheidern entfielen im Gebiet der organisierten Typhusbekämpfung 210 auf Frauen und 51 auf Männer (8:2 [Prigge[36]]).

Bei der Beurteilung der Häufigkeit des Vorkommens der Dauerausscheider bzw. Bacillenträger darf nicht außer acht gelassen werden, daß wir mit den zurzeit zur Verfügung stehenden bakteriologischen Untersuchungsmethoden, wenigstens bei der Untersuchung der Darmentleerungen, nur immer imstande sind, einen Teil der Typhuswirte festzustellen. Wenn auch bei den Dauerausscheidern nicht allzu selten dadurch, daß sie die Typhusbacillen auch im Stuhle fast in Reinkultur ausscheiden (Lentz[32], v. Drigalski[15], Friedel[76], Kutscher[33] u. a.), die bakteriologische Diagnose teilweise erleichtert wird, so tritt andererseits durch zwei andere Umstände eine Erschwerung ein. Bei den gesunden temporären Bacillenträgern ist die Zahl der im Stuhl vorhandenen Typhusbacillen gewöhnlich nur gering. Ferner erfolgt bei den Dauerausscheidern die Bacillenausscheidung mit dem Stuhl und dem Urin in der Regel nicht ständig, sondern periodisch, schubweise (Lentz[32],

Kayser[77], G. Mayer[29], Scheller[59], Klinger[78], Frosch[35], Woodhouse[79], Sporberg[80], Schumacher[81], Levy & Kayser[82], Baumann[83]). Die schubweise Ausscheidung ist nach Kayser[77] dadurch zu erklären, daß der Sitz der Typhusbacillen nicht der Darm, sondern die Gallenblase ist. Von hier aus gelangen sie in wechselnder Form bald bis zum Darmende, bald gehen sie auf dem Wege dorthin früher oder später zugrunde.

Nach v. Drigalski[84] beträgt die Zahl der Dauerausscheider 3—5 Proz. der Erkrankten. Lentz[32] stellte unter 400 Untersuchten 6 Personen (1,5 Proz.) mit länger als 10 Wochen dauernder Bacillenausscheidung fest. Kayser[77] fand bei Spätuntersuchungen von Personen, die vor Jahren Typhus durchgemacht hatten, 3 Proz. Dauerausscheider und unter 1800 Gesunden ohne vorherige Typhuserkrankung 27 = 1,5 Proz. Ausscheider. Brion & Kayser[16] ermittelten unter 280 Typhusfällen 3 Dauerausscheider und bei späterer weiterer Untersuchung sogar 5 Proz. Klinger[78] gibt die Anzahl der Dauerausscheider auf 1 Proz. der Typhuskranken an. Nach den Untersuchungen von Brückner[85] fanden sich unter 316 Untersuchten bei einer Spätkontrolle 9 = 2,8 Proz. Typhusausscheider. Hiervon kamen auf 212 Erwachsene 11 = 5,2 Proz. positive Befunde. Nach der Zusammenstellung von Frosch[35] betrug im Typhusbekämpfungsgebiet vom Jahre 1904—1906 die Zahl aller derjenigen Personen, welche länger als 10 Wochen Typhusbacillen ausschieden, 310 unter 6708 Typhuskranken in dem gleichen Zeitraum, also 4,62 Proz. Länger als 3 Monate schieden hiervon 166 Personen = 2,47 Proz. die Bacillen aus, kürzere Zeit 144 = 2,15 Proz. Diese etwas weiter zurückliegenden zusammenfassenden Angaben sind nunmehr überholt worden durch die Zusammenstellungen von Prigge[36] und Fornet[69], die sich auf den Zeitraum von 1904—1909 erstrecken. In dieser Zeit wurden nach Fornet[69] im Gebiet des Reichskommissariates für die organisierte Typhusbekämpfung 411 Personen*) mit vorübergehender oder chronischer Typhusbacillenausscheidung nach überstandenem Typhus unter rund 11007 Typhusfällen festgestellt, d. h. etwa 3,7 Proz. aller Typhuskranken haben sich im Bekämpfungsgebiet zu Bacillenausscheidern entwickelt. Von den 411 Bacillenausscheidern entwickelten sich 273 = 2,4 Proz. der Typhusfälle zu chronischen Typhusausscheidern bzw. Bacillenträgern**).

Die Fornetschen Zahlen stimmen also mit den Angaben von Frosch im großen und ganzen überein. Da sie ein großes Zahlenmaterial zur Grundlage haben, besitzen sie naturgemäß einen größeren Wert und erlauben bezüglich der Häufigkeit der Bacillenausscheider sicherere Rückschlüsse als die vorher erwähnten auf kleineren Statistiken fußenden Einzelangaben. Man kann nach dem heutigen Stande der Untersuchungen annehmen, daß etwa 3 Proz. der Typhuskranken sich zu chronischen Dauerausscheidern entwickeln.

Das weibliche Geschlecht ist an den Dauerausscheidern und gesunden Bacillenträgern stärker beteiligt als das männliche. Nach

*) Daneben fanden sich 109 gesunde Personen, welche ohne vorherige Typhuserkrankung nur temporär Bacillen beherbergten (gesunde Bacillenträger).

**) In diese Zahl sind vom Verfasser auch die als „chronische Bacillenträger" bezeichneten Personen mit hineinbezogen worden, da als sicher anzunehmen ist, daß auch sie eine nur nicht bekannt gewordene Typhusinfektion überstanden haben.

Prigge[36] (501 Dauerausscheider und gesunde Bacillenträger) befanden sich

1)	unter	109	temporären Bacillenträgern	60	Frauen	= 55,0	Proz
2)	„	78	chronischen „	68	„	= 87,2	„
3)	„	131	temporären Dauerausscheider (kürzer als 1 Jahr)	90	„	= 68,7	„
4)	„	183	chronischen Dauerausscheider (länger als 1 Jahr)	142	„	= 77,6	„

Unter 2—4), d. h. denen, die nach einer Typhuserkrankung Bacillen ausschieden, fanden sich demnach 73,9 Proz. Frauen. Zu ähnlichen Zahlen kommt auf Grund eines noch etwas größeren Materials Fornet[69].

Ueber die Beteiligung der verschiedenen Lebensalter an den chronischen Dauerausscheidern ist aus einer Statistik Prigges[36] von 183 Dauerausscheidern zu entnehmen, daß *für Typhuskranke die Wahrscheinlichkeit, Dauerausscheider zu werden, mit dem steigendem Lebensalter erheblich zunimmt.* Nach Prigge haben Kinder im Alter von 1—14 Jahren eine etwa 60mal größere Sicherheit, von den Bacillen dauernd befreit zu werden, als Erwachsene im Alter von 60—74 Jahren.

Beachtenswert erscheint ferner die Tatsache, daß im Gebiet der Typhusbekämpfung von den weiblichen chronischen Typhuswirten 82 Proz verheiratet, nur 18 Proz. ledig waren. Umgekehrt war von den weiblichen temporären Typhuswirten die Minderzahl (46 Proz.) verheiratet, die Mehrzahl (54 Proz.) dagegen ledig. Diese Zahlen sind für die Entstehungsursachen der chronischen Bacillenausscheidung ohne Zweifel nicht ohne Belang (Fornet[69]).

Epidemiologisch wichtig ist besonders naturgemäß die starke Beteiligung der Frauen an den chronischen Typhuswirten überhaupt. Im Beruf der Frau, besonders der verheirateten Frau im Haushalt, in der Wirtschaft usw. liegt offenbar eine nicht zu unterschätzende Gefahr für die Verbreitung des endemischen Typhus, sobald chronische Bacillenausscheidung in Frage kommt, ein Umstand, auf den besonders nachdrücklich zuerst Frosch[35] hingewiesen hat.

Bemerkenswert erscheint ferner die Tatsache, daß bei den Typhuswirten nicht selten ein familienweises Auftreten beobachtet wird, eine Erscheinung, die darauf zurückzuführen sein dürfte, daß die Mitglieder derselben Familie in der Regel unter den gleichen Bedingungen der Ansteckung und Immunität gegen Typhus stehen (Fornet[69]). Im Typhusbekämpfungsgebiet konnten bisher 31 solcher Typhusausscheiderfamilien festgestellt werden (Fornet[69]).

Ueber die Dauer der Typhusbacillenausscheidung gibt Prigge[36] nach den Beobachtungen im Gebiet der Typhusbekämpfung eine Uebersicht (vgl. auch Frosch[35]). Aus ihr geht hervor, daß die längere Jahre Bacillen Ausscheidenden sehr viel seltener sind als diejenigen mit kürzerer Ausscheidungsdauer. Die längste beobachtete Ausscheidungsdauer betrug, berechnet nach der Zeit des überstandenen Typhus, etwa 70 Jahre. Die Anzahl der bakteriologisch kontrollierten Ausscheider, die seit einem Jahre ausschieden, betrug 80, davon 22 Männer, der 2—4 Jahre Ausscheidenden 54 (13 Männer). 5—9 Jahre schieden 17 (2) Personen Typhusbacillen aus.

Die Typhusdauerausscheider stellen ohne Zweifel eine sehr wichtige und bedeutungsvolle Quelle der Typhusinfektion in Gegenden mit endemischem Typhus dar. Der Umstand, daß sie vielfach Typhuserreger fast in Reinkultur in den scheinbar ganz normalen Abgängen oft ununterbrochen jahrelang entleeren, ferner die Tatsache, daß sie als scheinbar völlig Gesunde, so lange sie als Ausscheider unerkannt sind, keinerlei Verkehrsbeschränkungen unterworfen sind, geben für ihre Gefährlichkeit eine genügende Erklärung. Nach einer Zusammenstellung von Frosch[35] gingen im Typhusbekämpfungsgebiet während einer Berichtszeit von 3 Jahren von 310 Typhuswirten 276 = 4,11 Proz. sämtlicher beobachteten Infektionen aus. Von diesen 276 Infektionen traten 228 auf, ehe die betreffenden Personen als Typhuswirte festgestellt waren, 48 Infektionen (0,7 Proz.) nach ihrer Ermittelung. Nach Klinger[26] beträgt die Zahl der auf Dauerausscheider zurückzuführenden Kontaktinfektionen etwa $^1/_{11}$ aller Kontaktinfektionen. Diese Zahlen lassen allerdings die Gefährlichkeit der Dauerausscheider in verhältnismäßig recht harmlosem Lichte erscheinen.

Zu berücksichtigen ist indes hierbei, daß die aufgeklärten Fälle meistens auf Kranke zurückgeführt werden, während es oft unmöglich ist, gesunde Dauerausscheider in der Umgebung der Kranken bzw. ihre Beziehungen zu Krankheitsfällen festzustellen. Deshalb wird man nicht fehlgehen in der Annahme, daß der größte Teil der unaufgeklärten Fälle gerade auf unerkannt gebliebene Typhuswirte zurückzuführen ist (Prigge[36], G. Mayer[29], v. Drigalski[12]). Für die Richtigkeit dieser Anschauung spricht besonders eine Beobachtung von Schumacher[86], der bei einer Kontaktepidemie durch Ermittelung von 7 Dauerausscheidern samtliche Fälle aufklären konnte, während vorher die Infektionsquelle nur bei 51 Proz. bekannt gewesen war.

Die Bedeutung der Typhusbacillenausscheider tritt besonders in die Erscheinung in den sogenannten „Typhushäusern", in denen fast regelmäßig neu hinzuziehende Personen mit Typhus infiziert werden. Die Quelle der Ansteckung kann in fast allen Fällen auf in den betreffenden Häusern etc. wohnende Typhusdauerausscheider zurückgeführt werden (v. Drigalski[12], Frosch[87], Lentz[32], Klinger[88], G. Mayer[29] u. a.).

Eine wichtige Rolle spielen ferner unerkannte Typhusdauerausscheider analog derjenigen in den sogenannten Typhushäusern bei der Verbreitung des endemischen Abdominaltyphus in Irrenanstalten, Gefängnissen, Internaten etc. (Nieter[92], Nieter & Liefmann[70], Eccard[71], Lemke[72], Zweig[48], Lentz[89], Leddingham[90], Minelli[91], Bötticher[102]).

Nicht zu unterschätzen ist schließlich die Gefährlichkeit der Typhuswirte, wenn sie Gelegenheit haben, Nahrungsmittel zu infizieren, die für den Massenkonsum bestimmt sind. Hauptsächlich scheint es sich hier um Milchinfektionen zu handeln, bei denen besonders die von Sammelmolkereien ausgehenden Epidemien eine große Rolle spielen (Kayser[93], Kossel[94], Stott[95], Lumsden & Woodward[96], Scheller[59], Haskell[97], Mandelbaum[98], Wernicke[99]). Die Bedeutung etwaiger im Küchenbetriebe besonders als Köchinnen, Kartoffelschälfrauen usw. beschäftigter Typhuswirte für die Verbreitung des Typhus geht u. a. aus den Mitteilungen von Friedel[76], Dennemark[100], Hecker & Otto[101], Ustvedt[47], Davis & Hall[103],

Soper[101], Woodhouse[79] hervor. Ueber von Bacillenausscheidern ausgehende Kontaktinfektionen geringeren oder größeren Umfanges berichten ferner u. a. Baumann[83], Brückner[85], Bitter[105], Dean[106], Gregg[107], Huggenberg[108], Jundell[109], G. Mayer[29], Seitz[110], Simon[111], Stade[112], Schönbrod[113], Schumacher[86], Suber[115], Rommeler[116], Tröger[117], Momose[118]. Auf die Arbeiten kann im einzelnen nicht näher eingegangen werden. Wegen der häufigen Nichterkennung der Typhusausscheider als solcher sind sie zweifellos bei der Verbreitung des Typhus gefährlicher als Typhuskranke.

Die Typhuswirte gefährden nicht nur ihre Umgebung, sondern die eigenen Typhusbacillen können auch ihrem Wirt durch Auto-Reinfektion wiederum gefährlich werden (Levy & Kayser[82], Grimme[66], Kamm[64], G. Mayer[29]). Und zwar kann vermutlich die Infektion in solchen Fällen sowohl vom Darm als auch von der Gallenblase aus erfolgen.

Die Erscheinung, daß der weitaus größte Teil der Typhuswirte die Typhusbacillen dauernd ohne Schädigung beherbergt, dürfte am ehesten als Immunitätserscheinung zu bewerten sein (vgl. Kapitel „Immunität bei Typhus").

Die Beobachtung, daß Infektionen in der Umgebung von Typhuswirten trotz reichlicher Bacillenausscheidung häufig ausbleiben oder nur vereinzelt auftreten (Prigge[36]), wird von Levy & Wieber[119] sowie Hilgermann[120] auf eine Virulenzabschwächung zurückgeführt. Nach Levy & Wieber gewinnen die Typhusbacillen der Ausscheider ihre Virulenz durch Hineingelangen in einen günstigen Nährboden, z. B. Milch wieder. Hiergegen sprechen die Beobachtungen von Scheller[59], der bekanntlich gelegentlich einer auf einen Typhuswirt zurückzuführenden Milchepidemie eine große Anzahl von gesunden temporären Bacillenträgern feststellen konnte. Nach Hilgermann[120] ist die Passage durch einen anderen menschlichen Körper zur Wiedererlangung der Virulenz erforderlich. Untersuchungen von Lentz[121] ließen im Tierversuch keine wesentlichen Unterschiede erkennen bezüglich der Virulenz von aus Krankheitsfällen und von Dauerausscheidern bzw. Bacillenträgern gewonnenen Typhusbacillen.

Versuche, die Stuhldauerausscheider von ihren Typhusbacillen durch arzneiliche Behandlung zu befreien, sind bisher stets ohne dauernden Erfolg gewesen. Die große Anzahl der bei der Typhusbekämpfung zu diesem Zweck versuchten Mittel hat Prigge[36] zusammengestellt. Fernere Angaben über Versuche interner Therapie finden sich bei Brummund[122] (Omorol, Cholelysin), Hilgermann[123] (Natr. salicyl.), Liefmann[124] (Yoghurt), Stade[112] (Menthol). Bei mit Typhusbacillen infizierten Kaninchen hatte Conradi[125] günstige Erfolge durch rektale Anwendung einer Emulsion von Chloroform in Olivenöl. Ueber therapeutische Erfolge bei Dauerausscheidern ist nichts bekannt geworden. Dasselbe gilt von den Versuchen von Hailer & Rimpau[126] mit Halogensubstitutionsprodukten der Methanreihe (Methyljodid, Aethylenbromid, Bromoform, Jodoform), deren Anwendung ebenfalls bei Tieren zum Teil einige Erfolge erkennen ließ.

Kurz erwähnt seien hier auch die Versuche, auf chirurgischem Wege die Dauerausscheider zu heilen. Zuerst machte Dehler[127] in zwei Fällen von langjähriger Typhusbacillenausscheidung die Cholecystotomie mit möglichst lange anschließender Wunddrainage. In

beiden Fällen waren einige Zeit nach der Operation, in dem zweiten nach acht Monaten noch Typhusbacillen im Stuhl nachweisbar, konnten aber dann später durch fortlaufende Untersuchungen 3 bzw. 4 Jahre lang nicht mehr nachgewiesen werden. Diese Fälle scheinen also geheilt zu sein. Ueber 3 durch Cholecystektomie mit günstigem Erfolge behandelte Dauerausscheider berichtet ferner Fromme [128], über einen 55 Tage nach der Operation noch von Typhusbacillen freien Fall Grimme [129]. Ob diese letzten Fälle dauernd von ihren Typhusbacillen befreit worden sind, ist nicht bekannt geworden. Daß eine Heilung selbst nach der vollständigen Entfernung der Gallenblase nicht immer einzutreten braucht, zeigen der Fall von Loele [67], bei dem sich die Typhusbacillen nach völligem Verschluß des Ductus cysticus voraussichtlich in den Gallengängen selbst vermehrt hatten, ferner die Beobachtung von G. Mayer [29], der bei einem Dauerausscheider die Bacillen nur aus dem Lebergewebe, nicht dagegen aus der Gallenblase isolieren konnte.

Versuche mit aktiver Immunisierung haben bei Stuhldauerausscheidern bisher keine Erfolge gezeigt (Lemke [72], Lentz [57]).

Außer den im Inkubationsstadium des Abdominaltyphus bereits die Krankheitserreger ausscheidenden Personen und den Bacillenträgern und besonders den Dauerausscheidern sind wegen ihrer infektionsbegünstigenden Bedeutung noch hauptsächlich wichtig alle diejenigen Fälle von Typhus, deren Erkennung wegen des ungewöhnlichen klinischen Verlaufes Schwierigkeiten macht. Solche unter dem Bilde des sogenannten „Typhus ambulatorius" oder der Influenza, Malaria, Pneumonie, Bronchopneumonie, Angina, Dyspepsie verlaufenden atypischen Fälle sind offenbar besonders bei Kindern und Greisen, und unter dem Bilde des Puerperalfiebers bei Wöchnerinnen nicht so sehr selten (Griesinger [130], Curschmann [131], Stern [132], G. Mayer [133], O. Mayer [14], Lentz [134], v. Westenrijk [135], Weichhardt [136], Ghon [137], Baginsky [138], v. Drigalski [15], Rosenthal [139], Brückner [68], Conradi [140], Rommler [116], Levy & Wieber [119]). Auf die große epidemiologische Bedeutung der Erkrankungen des Kindesalters für die Verbreitung des Abdominaltyphus hat z. B. auch kein geringerer als R. Koch [141] nachdrücklichst hingewiesen. Auf die Beziehungen der Gallensteinleiden zu den Erkrankungen an Typhus ist oben bereits Bezug genommen worden. Auch anscheinend mit Abdominaltyphus gar nicht in Zusammenhang stehende örtliche Krankheitsprozesse, wie Blasenkatarrh und Mittelohrentzündung, entpuppen sich gelegentlich als auf typhöser Grundlage entstanden (Neumann [142], v. Drigalski [12]).

Von einer gewissen Bedeutung sind ferner für die Häufigkeit des Abdominaltyphus der Beruf, Alter und Geschlecht der Erkrankten.

Auffallend ist in erster Linie die starke Beteiligung gewisser weiblicher Berufsarten. Von 454 im Jahre 1906 erkrankten weiblichen Personen waren z. B. 314 (69,2 Proz.) Hausfrauen, 56 (12,3 Proz.) Dienstmädchen, demnach 81,5 Proz. im Haushalt beschäftigte Frauen (Frosch [35]). Hierbei handelt es sich noch dazu im Typhusbekämpfungsgebiet um eine Bevölkerung, bei der ein großer Teil der weiblichen Personen außerhalb des Hauses in der Industrie bzw. in Geschäften tätig ist. Klinger [26] berichtet unter 842 Erkrankungen über 574 bei Hausfrauen, 101 bei Dienstmädchen und 32 bei Krankenpflegerinnen. Aehnliche diesbezügliche Zahlenverhältnisse

für die Jahre 1908 und 1909 finden sich bei FORNET[69]. Weiterhin tritt auch besonders die starke Beteiligung der Krankenpfleger bzw. Pflegerinnen an den Typhuserkrankungen hervor. Nach v. DRIGALSKI[12] erkrankten in $4^1/_2$ Jahren im Bekämpfungsgebiet nicht weniger als 115 mit der Krankenpflege beschäftigte Personen, darunter 111 Berufspfleger. Besonders stark sind auch hier wiederum die weiblichen Krankenpfleger beteiligt (v. DRIGALSKI[12]). Letztere Zahlen gewinnen dadurch besondere Bedeutung, daß die Anzahl der in der Krankenpflege beschäftigten Personen an und für sich gegenüber der übrigen Bevölkerung nur verhältnismäßig gering ist. Auch im Heere ist das Krankenpflegepersonal in den Lazaretten verhältnismäßig sehr stark an den Erkrankungen an Typhus beteiligt (KUTSCHER[143]). Vgl. auch SEMPLE & GRAIG[144]. Bei männlichen Personen zeigen sich im übrigen besondere Berufe nicht vorwiegend beteiligt. Keine wesentliche Beteiligung weisen z. B. Aerzte und Lehrer auf.

Die Beteiligung der Geschlechter geht schon teilweise aus dem soeben bezüglich des Berufs Gesagten hervor und ist zum Teil vom Beruf abhängig. Im allgemeinen überwiegt bis zum 49. Lebensjahr prozentual das männliche, von da ab dann allerdings in ausgesprochener Weise das weibliche Geschlecht (FORNET[69]). Ueber die auffallend hohe Beteiligung des weiblichen Geschlechtes an den Dauerausscheidern vgl. S. 815.

Die Beteiligung des Kindesalters an den Erkrankungen kommt ungefähr derjenigen des weiblichen Geschlechtes bis zum 49. Lebensjahre gleich. Die Mortalität ist bei Kindern indessen auffallend geringer als bei Erwachsenen. Von 100 Erwachsenen starben 15, von 100 Kindern dagegen nur 6 (1908—1909 FORNET[69]). Die Sterblichkeit der erwachsenen weiblichen Personen ist im allgemeinen etwas größer als die der gleichaltrigen männlichen Personen.

Der Einfluß der Jahreszeit auf das Auftreten des endemischen Typhus ist insofern unverkennbar, als regelmäßig die Typhusfrequenz in den Monaten Juli bis etwa September (Spätsommer und Herbst) am höchsten ist. Die höchste Typhusfrequenz fällt zeitlich ungefähr mit der höchsten Außentemperatur zusammen (FORNET[69], O. MAYER[145], ROSENAU, LUMDSDEN & KASTLE[146], KUTSCHER[143] u. a.).

Welche Umstände schließlich die erhöhte Typhusfrequenz in der heißen Jahreszeit begünstigend fördern, dürfte schwer zu entscheiden sein. Nicht von der Hand zu weisen ist jedenfalls ohne weiteres die Annahme, daß die heißen Spätsommermonate einerseits eine erhöhte Disposition infolge häufigeren Eintretens von Magenverstimmungen etc. bewirken, andererseits aber auch wohl in dieser Jahreszeit die Infektionsmöglichkeiten (häufigeres Trinken von Wasser, Essen von Salat etc.) gesteigert sind.

Die von WEINBERG[147] gemachte Beobachtung, daß bei Makaken die Infektion des Darmes mit Entozoen (Peitschenwürmern) das Haften der künstlichen Typhusinfektion begünstige, konnte unter natürlichen Verhältnissen beim Menschen nicht bestätigt werden (STILES[148], CHANTEMESSE & RODRIGUEZ[149], ROSENAU, LUMSDEN & KASTLE[146], v. DRIGALSKI[12]).

B. Uebertragungswege.

Als Infektionsquelle für jeden neuen Typhusfall kommt stets letzten Endes ausschließlich der typhusinfizierte Mensch in Frage.

Die Uebertragungswege führen also vom infizierten zum gesunden Menschen, und zwar direkt durch unmittelbaren oder mittelbaren Kontakt oder indirekt durch Uebertragung mittels geeigneter infizierter Vehikel, Wasser- oder Nahrungsmittel eventuell Zwischenträger.

Die Kontaktinfektion spielt beim Abdominaltyphus, wie durch umfangreiche Beobachtungen im Typhusbekämpfungsgebiet endgültig festgestellt ist, die bei weitem bedeutungsvollste Rolle. Alle anderen Infektionsarten treten ihr gegenüber an Häufigkeit zurück. Nach Frosch[35] betrafen von 978 bis zum Jahre 1907 im Typhusbekämpfungsgebiet beobachteten aufgeklärten Typhusfällen 642 = 65,6 Proz. Kontaktinfektionen. Für die Jahre 1904—1909 wird die Anzahl der Kontaktfälle von v. Drigalski[12] insgesamt zu 64,7 Proz. angegeben. Sie erfolgt entweder unmittelbar von Person zu Person oder mittelbar durch Gebrauchsgegenstände des Infizierten. Es liegt in der Natur der Sache, daß Kontaktinfektionen in der Regel sich auf die nächste Umgebung des Kranken bzw. Personen beschränken werden, die mit ihm unmittelbar oder mittelbar in Berührung gekommen sind. Im Gegensatz hierzu kann und wird nicht selten der Typhus durch indirekte Uebertragung auf weite Entfernungen verschleppt werden.

Bei der Kontaktinfektion unterscheidet man in zeitlicher Beziehung Früh- und Spätkontakte von den auf der Höhe der Krankheit am Typhuskranken erfolgenden Neuinfektionen.

Die Frage der Frühkontakte hat zuerst besonders Conradi[27], [28] eingehend untersucht. Von 85 genau beobachteten Kontaktinfektionen fielen 49 auf die erste Krankheitswoche und die vor dieser gelegene Zeit, dagegen nur 16 auf die zweite Woche und 20 auf eine spätere Zeit. Von 30 anderen Fällen wurden nur 8 von Kranken in der zweiten, dagegen 22 von solchen in der ersten Krankheitswoche infiziert. Eine große Anzahl ähnlicher Beobachtungen wurde auch sonst von den Typhusbekämpfungsstationen gemacht (v. Drigalski[12]). Nach Klinger[26] konnten von 812 Typhusfällen 23 Proz. auf Infektion an Kranken im Inkubationsstadium bezogen werden. Nach den Zusammenstellungen von Fornet[69] werden die meisten Ansteckungen durch Kranke in der zweiten Krankheitswoche hervorgerufen, dann folgen gleichwertig die 1. und 3. Woche, während 12 Proz. der Kranken schon vor dem Ausbruch der Krankheitserscheinungen zu Neuinfektionen Veranlassung gibt. Daß der noch völlig bewegungsfreie Typhuskranke im Inkubationsstadium in erhöhtem Maße gefährlich ist gegenüber dem manifesten bettlägerigen Typhuskranken bedarf keines weiteren besonderen Hinweises. Auf die Gefährlichkeit der die Spätkontakte veranlassenden Bacillenträger bzw. Dauerausscheider ist oben bereits hingewiesen worden.

Die Uebertragung bei der Kontaktinfektion erfolgt in den weitaus meisten Fällen durch die infizierten Hände — nach Klinger[26] unter 1397 Fällen 1315mal. Diese Beobachtung wird leicht verständlich, wenn man berücksichtigt, daß praktisch der ganze Körper des Kranken und seine Gebrauchsgegenstände als infiziert gelten können und daß gerade die Hände erfahrungsgemäß sehr häufig, und zwar nicht nur bei der Krankenpflege, mit erstaunlicher Sorglosigkeit und Unbedachtsamkeit mit allen möglichen Gegenständen und dann

ungewaschen mit dem Munde bzw. den Lippen in Berührung gebracht werden. Daß hierbei Krankenpfleger einschließlich Hausfrauen und Kindern ganz besonders gefährdet sind, ist erklärlich. Aehnlich verhalten sich Geisteskranke (Kotschmierer).

Neben den unmittelbaren Kontakten kommt den mittelbaren offenbar eine geringere Bedeutung zu. Zu erwähnen wären hier als Uebertragungsmöglichkeiten die gemeinschaftliche Benützung der Betten, die gerade auf dem Lande nicht selten vorkommt, gemeinsamer Gebrauch von Trink- und Eßgeschirr, infizierte Kleider und Schuhwerk, Badewasser der Kranken, Wäsche, Aborte und Nachtgeschirre. In Kleidern können sich Typhusbacillen nach FIRTH & HORROCKS[150] monatelang halten. Ansteckungen durch infiziertes Schuhwerk wurden wiederholt angenommen (NIPRASCHK[46], CONRADI[151], vgl. auch v. DRIGALSKI[12]). Auf die Infektion durch Verspritzen von Badewasser machen z. B. PFUHL[155], BERGHAUS[152] aufmerksam. Auf die Uebertragungsmöglichkeit des Typhus durch Pissoire und Aborte weisen ferner HOFFMANN[151] und BERGHAUS[152] hin. Eine Typhusepidemie von 33 Fällen führten MEYER & PRIGGE[153] auf mangelhafte Abortanlagen zurück.

Zu den Kontaktinfektionen im weiteren Sinne kann man rechnen die fötale Infektion sowie die Autoinfektion der Typhuswirte. Ueber letztere vgl. S. 817. Fälle von fötaler Infektion mit Typhusbacillen beschreiben DÜRCK[156], der auch die ältere einschlägige Literatur zusammenstellt, ferner in neuerer Zeit mit bakteriologischem Nachweis der Erreger im Fötus GAEHTGENS[157] und G. MAYER[29]. In der Placenta fanden sich in diesen Fällen keine Typhusbacillen.

Als Art modifizierter Kontaktinfektion in dem Sinne, daß die Uebertragung wie bei der indirekten Uebertragung auf weite Entfernungen hin stattfinden kann, ist schließlich die I n f e k t i o n d u r c h V e r s c h l e p p u n g b z w. E i n s c h l e p p u n g aufzufassen. Als Ueberträger kommen hauptsächlich Wanderarbeiter, Händler (Zigeuner), Industriearbeiter etc. in Frage. Diese Art der Verschleppung kann in endemischen Typhusgebieten eine erhebliche Rolle spielen. Zahlenangaben über ihre Häufigkeit im Typhusbekämpfungsgebiet finden sich bei v. DRIGALSKI[12] und FORNET[69].

Die indirekte Infektion wird bezüglich ihrer Häufigkeit und Bedeutung in erster Linie abhängig sein von der Möglichkeit des Lebens und Fortkommens der Typhusbacillen in der Außenwelt, insbesondere in solchen Vehikeln, welche wie Wasser, Nahrungsmittel, Boden etc. die Uebertragung der Erreger eventuell vermitteln können. Im allgemeinen kann man den heutigen Standpunkt in dieser Beziehung so präzisieren, daß zwar eine Vermehrung der Typhuserreger in der Außenwelt unter natürlichen Bedingungen nicht möglich ist. Dagegen vermögen sie sich unter günstigen Umständen in unserer äußeren Umgebung monatelang lebensfähig zu erhalten.

Die W a s s e r i n f e k t i o n beim Abdominaltyphus, welche früher sehr hoch eingeschätzt wurde (vgl. SCHÜDER[158]), ist heute auf das richtige Maß ihrer Bedeutung zurückgeführt worden. Sie spielt im allgemeinen bei weitem nicht die Rolle wie die Kontaktinfektion, wenn es auch ohne weiteres verständlich ist, daß z. B. infolge Hineingelangens von Typhusbacillen in Brunnen oder gar zentrale Wasserversorgungsanlagen unter Umständen mehr oder weniger ausgedehnte Epidemien entstehen können. Der Typhusbacillus ist durchaus nicht, wie

man früher vielfach anzunehmen geneigt war, ein eigentliches Wasserbakterium. Nach neueren Feststellungen ist im Gegenteil seine Lebensfähigkeit im fließenden Wasser unter natürlichen Bedingungen nur verhältnismäßig beschränkt und beträgt etwa nur 5—10 Tage (Jordan, Russel & Zeit[159], Russel & Fuller[160]). Der Mangel an ihnen zusagenden Nährstoffen sowie die Konkurrenz der eigentlichen Wasserbakterien sind wohl in erster Linie der Grund für das verhältnismäßig schnelle Absterben der Typhusbacillen im Wasser. Am längsten scheinen sie sich noch innerhalb sogenannter Nahrungszentren (Kotpartikelchen etc.) halten zu können (Gärtner & Rubner[174], Ohlmüller[175]). Nach Gärtner[161] konnten im Pariser Leitungswasser Typhusbacillen nachgewiesen werden, nachdem sie in diesem in starker Strömung in $1^1/_2$ Tagen eine Entfernung von 140 km zurückgelegt hatten. In stagnierendem Wasser (Brunnen) scheinen die Typhusbacillen sich länger halten zu können. So konnten Springfeld, Gräve & Bruns[162] im Schlamm eines infizierten Erdbehälters mit Sicherheit, noch etwa 5 Wochen nach erfolgter Infektion kulturell Typhusbacillen nachweisen. Im Aquariumswasser gelang Hoffmann[163] der kulturelle Nachweis 2 Monate, im Schlamm des Bassins 3 Monate lang. Tavel[164] konnte aus dem Schlamm eines blind endigenden Wasserleitungsstranges Typhusbacillen isolieren, nachdem die Leitung etwa $^1/_2$ Jahr vorher infiziert war. Im Schlamm von Sandfiltern gelang der bakteriologische Nachweis Almquist[165] und Küster[166].

In reinem Wasser ist die Haltbarkeit der Bacillen im Laboratoriumsversuch verhältnismäßig groß, besonders in sterilisiertem Wasser, wo sie unter Umständen bis zu mehreren Monaten nachweisbar sind. (Zusammenfassende ältere Literatur vgl. Löffler[172] und Neufeld[173].) Dagegen gehen sie in Wasser, das infolge von Verunreinigung zahlreiche Protozoën (Flagellaten) beherbergt, welchen die Bakterien zur Nahrung dienen (Emmerich & Gemünd[167], Huntemüller[168], Fehrs[169], Korschun[170], Schepilewski[171]), verhältnismäßig bald zugrunde.

Hinein gelangen die Typhuserreger in Trinkwasser mit den infizierten menschlichen Entleerungen bzw. Abwässern, indem sie entweder in mangelhaft versorgte Brunnen(Schachtbrunnen) hineingeschwemmt werden oder infolge ungenügender künstlicher bzw. natürlicher Filtration von infiziertem Oberflächenwasser in zentrale Wasserversorgungsanlagen aufgenommen werden können. Charakteristisch sind in epidemiologischer Beziehung bei Trinkwasserepidemien der plötzliche explosionsartige Ausbruch sowie das Beschränktbleiben der Erkrankungen auf den Kreis der Konsumenten des Wassers. Aehnliche Verhältnisse liegen naturgemäß bei allen Nahrungsmittelepidemien vor.

Brunnen- bzw. Leitungswasserepidemien von Abdominaltyphus sind in großer Anzahl beschrieben worden. Der Nachweis der Typhusbacillen in verdächtigem Wasser gelingt nur verhältnismäßig selten, da sie in der Regel beim Ausbruch der Erkrankungen infolge der langen Inkubationszeit des Typhus bereits wieder aus dem Wasser verschwunden sind. Ueber die Methoden des bakteriologischen Nachweises vgl. Bd. I Friedberger & Reiter.

Bei Brunneninfektionen konnten die Krankheitserreger im Wasser bakteriologisch nachgewiesen werden von Kübler & Neufeld[176],

Hankin[177], Fischer & Flatau[178], Matthes & Neumann[179], Strószner[180], Kaiser[181], G. Mayer[29], v. Drigalski[182], Conradi[27], [183].

Im Wasser eines Erdbehälters fanden, wie bereits erwähnt, Typhusbacillen Springfeld, Gräve & Bruns[162]. Ueber Befunde von Typhuserregern in Leitungswasser berichten v. Jaksch & Rau[184], Tavel[164], Gärtner[161], Noetel[185]. Daß auch Quellwasserleitungen gelegentlich mit Typhusbacillen infiziert werden können, wenn ihr Versorgungsgebiet in einem spaltenreichen Gestein (Kalkstein) liegt, das Oberflächenzuflüsse zur Tiefe gestattet, lehren die Verhältnisse der Detmolder Epidemie 1902 (Noetel[185], Beck & Ohlmüller[188]) und die Beobachtungen an der Pariser Wasserleitung sowie auch zahlreich andere auch in Deutschland beobachtete Wasserinfektionen (Bienstock[186], Gärtner[187]). Daß im Wasser eines Brunnens nachweislich vorhandene Typhusbacillen nicht stets zum Ausbruch einer Epidemie zu führen brauchen, lehren die Beobachtungen von Konrich[189]. In künstlichem Mineralwasser halten sich Typhusbacillen nach Hochstetter[197] 5 Tage, nach Pfuhl[198] bis zu 15 Tagen lebensfähig. Der Nachweis von Typhuserregern in Sodawasser, das aus infiziertem Leitungswasser hergestellt war, gelang Küster[166]. In destilliertem Wasser, dessen Genuß eine Typhusinfektion hervorgerufen hatte, konnten schließlich Pierce & Thresh[190] die Erreger bakteriologisch nachweisen.

Der Trinkwasserinfektion gleich zu achten sind Infektionen, die dadurch entstehen, daß in der Küche oder in Hausbetrieben, Molkereien, Gastwirtschaften Geschirre und Gefäße mit infiziertem Wasser gespült werden. Besonders für die Infektion der Milch mit Typhusbacillen kann dieser Infektionsmodus in Frage kommen (Schüder[158], Schlegtendal[202], Neufeld[173]). In Analogie sind ferner zu setzen die Wasserinfektionen beim Baden (Nesemann[203], Schill[204], Dönitz[45]) sowie der Schifferbevölkerung (Reincke[205], Ohlmüller[206], Klein[207]). Die Anzahl der Wasserinfektionen ist im Verhältnis zu den Kontaktinfektionen gering. Im Typhusbekämpfungsgebiet entfielen nach den Sammelberichten der Stationen von 4499 genauer geklärten Fällen 329 auf Wassergenuß. Den von Schüder[158] ursprünglich ermittelten 70 Proz. stehen in Wirklichkeit noch nicht 5—10 Proz. Wasserinfektionen gegenüber (v. Drigalski[12]).

Die Lebensfähigkeit der Typhusbacillen im Eis ist größer als im Wasser und beträgt im allgemeinen mehrere Monate. Nach Sedgwick & Winslow[191], [192] werden Typhusbacillen durch Gefrieren nicht ohne weiteres abgetötet, sondern infolge des Zugrundegehens der weniger widerstandsfähigen Individuen in ihrer Zahl nur stark vermindert. Brehme[193] fand abwechselndes Auftauen und Gefrieren schädlicher für Typhusbacillen als andauernden Frost. Bei letzterem konnte er noch bis zu 140 Tagen lebende Bacillen feststellen. Park[194] fand Typhusbacillen im Eis bis zu 22 Wochen lebensfähig, Prudden[196] bis zu 3 Monaten. Perrone[195] konnte bei Typhuskulturen, die durch Einwirkung hoher Kältegrade (—170° C) stark abgeschwächt waren, nach 12 Stunden langem Aufenthalt in Zimmertemperatur das Wiederauftreten der ursprünglichen Virulenz nachweisen. Zu erwähnen sind hier schließlich Versuche von Testi[199] und von Ravenel[200] mit flüssiger Luft, die ebenfalls eine große Widerstandsfähigkeit der Typhuserreger gegen hohe Kältegrade ergaben. Der Nachweis von

Typhusbacillen in verseuchtem Eis gelang Conradi[183]. Eine Epidemie, die durch Eis aus einem Teiche entstanden war, auf welches Typhusfaeces ausgeschüttet waren, beschreibt Park[201].

Ein wichtiger Uebertragungsmodus des Abdominaltyphus sind die Nahrungsmittelinfektionen. Die Typhusbacillen können an die Nahrungsmittel gelangen auf direktem Wege durch Jauche, Abortinhalt bei der Düngung, durch die infizierte Hand oder indirekt durch bacillenhaltiges Wasser, infizierte Geschirre oder schließlich durch Insekten.

Die erste Stelle der Typhusnahrungsmittelinfektionen nimmt die Milchinfektion ein. Nach v. Drigalski[12] tritt sie nach der Uebertragung durch Wasser am meisten in den Vordergrund, im Bereiche der Typhusbekämpfung waren 4,4 Proz. der Gesamtinfektionen auf typhusbacillenhaltige Milch zurückzuführen. Außer der typhusinfizierten Hand von Kranken bzw. Typhuswirten kommt für die Infektion der Milch wohl häuptsächlich das Spülen der Gefäße mit infiziertem Wasser und eventuell der direkte Zusatz solchen Wassers zu Fälschungszwecken in Betracht. Die Milch kann als Ueberträger des Typhus besonders gefährlich werden, wenn sie aus sogenannten Sammelmolkereien stammt, in denen sie von einer größeren Anzahl von Wirtschaften gesammelt und vermischt einem größeren Konsumentenkreis zugeführt wird. Vielfach nehmen auch die Lieferanten solcher Sammelmolkereien die Magermilch bzw. die Butter zurück, um sie in der eigenen Wirtschaft zu verbrauchen. Daß es unter solchen Umständen zu einer ausgedehnten Verbreitung des Typhus kommen kann, ist auf der Hand liegend. Milchepidemien haben, wie auch die übrigen Typhusnahrungsmittelinfektionen, mit den Wasserepidemien das Gemeinsame, daß sich die in der Regel explosionsartig auftretenden Erkrankungen auf den Konsumentenkreis der Milch beschränken. Charakteristisch pflegt für ihr Auftreten ferner der Umstand zu sein, daß die Erkrankungen fast ausschließlich Frauen und Kinder als die hauptsächlichsten Milchverbraucher befallen. In der rohen Milch können sich Typhusbacillen zunächst vermehren (Heim[211], Stokvis[212]). Früher oder später gehen sie dann aber zugrunde, sobald der Säuregrad infolge der sich weiter entwickelnden Milchsäuerung eine bestimmte Höhe erreicht hat (etwa 2—3 Tage). Bassenge[208] fand eine sichere Abtötung der Typhusbakterien in der Milch und ihren Produkten, sobald der Säuregrad 0,3—0,4^0 (Soxhlet) überschritt und mindestens 24 Stunden einwirkte. Die von v. Behring[209] seinerzeit behauptete natürliche Bakterizidie der rohen keimarmen Milch den Bakterien der Typhus-Coligruppe gegenüber hat sich nach den Untersuchungen von Kolle, Kutscher, Meinicke und Friedel[210] Typhusbacillen gegenüber nicht konstatieren lassen. In zum Zweck der Konservierung mit Formalin (1:25000 und 40000) versetzter roher Milch halten sich nach den Untersuchungen der zuletzt genannten Autoren Typhusbacillen 3—5 Tage lang lebens- und infektionsfähig.

Buttermilch bildet wegen ihres hohen Säuregehaltes und der Ueberwucherung durch die Milchsäurebakterien für Typhusbacillen von vornherein einen ungünstigeren Nährboden als Voll- bzw. Magermilch. Nach v. Drigalski[12] findet bei dem Säuregrad der Buttermilch von 3—6 ccm $^1/_{10}$ Natronlauge eine Vermehrung der Typhusbacillen überhaupt nicht mehr statt. In sterilisierter Buttermilch

halten sich Typhusbacillen höchstens 9 Tage, in nicht-sterilisierter sind sie bei Zimmertemperatur nach 3, bei Brutschranktemperatur nach 1 Tage nicht mehr nachweisbar (FRAENKEL & KISTER[213]). Nach RUBINSTEIN[214] sterben die Typhuserreger in der rohen Buttermilch innerhalb 24 Stunden ab. Im Kefir sah sie BROERS[215] ebenfalls in 2 Tagen zugrunde gehen. Im allgemeinen ist nach diesen Befunden die Gefahr der Typhusübertragung durch Buttermilch jedenfalls keine allzugroße.

Anders liegen die Verhältnisse bezüglich der Lebensfähigkeit der Typhusbacillen in der Butter. Zwar sollen bei der Bereitung der Butter aus saurer Milch, die vielfach üblich ist, etwa in der Milch vorhandene Typhusbacillen weder in die Buttermilch noch in die Butter übergehen (BROERS[216]), jedoch kann in Süßrahmbutter ihre Lebensfähigkeit 3—4 Wochen betragen (BRUCK[217], HEIM[211]). Hinein gelangen die Bacillen in die Butter direkt beim Butterungsprozeß aus der Sahne (BOLLEY & FIELD[218], RABINOWITSCH[219]). Trotz der langen Haltbarkeit der Typhusbacillen in der Butter sind auf Genuß der letzteren zu beziehende Infektionen, so weit bekannt, noch nicht beschrieben worden.

Die einzige Möglichkeit, Infektionen durch den Genuß verseuchter Milch vorzubeugen, besteht in der Abkochung bzw. in der Pasteurisierung der Milch in den Molkereien. Zur Abtötung der Typhusbacillen in der Milch genügt nach Untersuchungen von BASSENGE[208] bereits die kurze Erhitzung auf 60° C während 5 Minuten. Dieses konnte durch die Untersuchungen von KOLLE, KUTSCHER, MEINICKE & FRIEDEL[210] bestätigt worden. Nach v. DRIGALSKI[12] konnten dagegen wiederholt Typhusbacillen durch 20 Minuten langes Erhitzen bei 61—63° nicht immer sicher abgetötet werden. Da nach den Untersuchungen WEIGMANNS[220] die heutige Methode des Pasteurisierens bei etwa 85° C während $^1/_2$—5 Minuten vollständig genügt, um alle vegetativen Bakterienformen abzutöten, so wäre in der Befolgung dieses Verfahrens eine einigermaßen sichere Gewähr gegeben, um die von der infiizerten Milch drohenden Gefahren auf ein Minimum zu reduzieren. Auf die Gefährlichkeit der Sammelmolkereien haben besonders zuerst SCHLEGTENDAL[233] und BEHLA[221] hingewiesen. Aus der zahlreichen Literatur über Milchinfektionen und Milchepidemien seien außer den schon angeführten noch erwähnt die Angaben von HART[222], ROSSI[223], SCHLEGTENDAL[202], ALMQUIST[224], REICH[225], SCHMIDT[226], REINCKE[205], RAPMUND[227], DAVIES[228], WILKENS[229], NAEGELI[230], HÜNERMANN[231], PFUHL[232], REMBOLD[234], DÖNITZ[45], PETSCHULL[235], NESEMANN[236], RICKEN[237], BRUMMUND[238], BURMEISTER[239], JASTER[240], NEUMANN[241], THIERSCH[242], HEINEMANN[243], BERGER[244], SHOEMAKER[245], KONRÁDI[246].

Von anderen Nahrungsmitteln seien zunächst die Austern und Muscheln als Typhusüberträger erwähnt. Zahlreiche Beobachtungen haben bisher in den verschiedensten Ländern Typhuserkrankungen ergeben, die sich an den Genuß von Weichtieren anschlossen, und bei welchen nach Lage der Dinge andere Infektionsmöglichkeiten ausgeschlossen waren (HORCICKA[247], KLEIN[248], HUSEMANN[249], WHITTIER[250], HARRINGTON[251], GIAXA[252], EADE[253], BROADBENT[254], REMLINGER[255], SACQUÉPÉE[256], CHATIN[257], BORDONI-UFFREDUZZI[258], NEWMAN[259], NEWSHOLME & NASCH[260], VIVALDI & RODELLA[261], SOPER[262], BEALE[263], MARSH[264], NETTER[265, 266], VAILLARD[267], PATTIN[268], PÉ-

chère[269], Buchan[270], Popp[271]). Newman[259] hält die Häufigkeit der durch Genuß von Austern und Muscheln in London hervorgerufenen Typhusinfektionen für größer als die der Milchinfektionen. Zahlreiche bakteriologische Untersuchungen von Austern ergaben meist einen bedeutenden Gehalt an Colibacillen, sobald die Austern von Bänken aus der Nähe von Flußmündungen oder Einmündungsstellen von Kanalisationsauslässen stammten. Typhusbacillen konnten von Sacquépée[256] in Austern und von Buchan[270] in Muscheln nachgewiesen werden. Nach Bordoni-Uffreduzzi[258] können frisch isolierte und gut virulente Typhusbacillen im Meerwasser über 2 Wochen und zwischen den Schalen der Austern 9 Tage lebensfähig bleiben. Nach Foote[272], Herdmann & Boice[273] und Horcicka[247] ließen sich in Austern, die in künstlich infizierte Bassins gesetzt waren, die Typhusbacillen noch bis zu 20 Tagen nachweisen. Netter[266] berichtet, daß die Erreger 5—6 Tage lang in von verseuchten Bänken stammenden Austern gefunden werden konnten.

Diese Beobachtungen mahnen im Verein mit dem häufig konstatierten Auftreten von Typhus nach Austerngenuß jedenfalls dazu, die Austernbänke vor jeder Verunreinigung zu schützen und auf die Austerninfektionen auch in Zukunft ein wachsames Auge zu behalten.

Außer den bisher genannten, können wohl gelegentlich auch andere Nahrungsmittel für die Uebertragung des Typhus in Frage kommen.

Besonders am Boden wachsende Früchte, ferner Gemüse und Obst können mit Typhusbacillen infiziert werden, Gemüse bei der Düngung, Obst z. B. außer durch die infizierte Hand auch dadurch, daß es auf gedüngten infizierten Boden fällt. An Blättern und Stengeln von Pflanzen, die auf infiziertem Boden gezogen waren, konnten Wurtz & Bourges[274] sowie Clauditz[275] Typhusbacillen nachweisen. Das einfache Abspülen genügt nicht, um an den Pflanzen haftende Typhusbacillen mit Sicherheit zu entfernen (Clauditz[275]). Newman[259] macht für eine Reihe von Typhusinfektionen in London den Genuß von roher Brunnenkresse verantwotlich, die oft aus Tümpeln gewonnen wird, welche stark mit Fäkalien verunreinigt sind.

Infektionen, die auf verseuchten Kartoffelsalat zurückgeführt wurden, beschrieben Pfuhl[278], Hecker & Otto[101], eine durch einen typhuskranken Fleischer vermittelte Wurstinfektion Mayer[29]. Auf gekochten Kartoffeln vermögen sich Typhusbacillen nach Pfuhl[278] selbst bei gleichzeitiger Anwesenheit von Coli und anderen Bakterienarten kräftig zu entwickeln. Nach Maurel[276] bleiben Typhusbacillen auf Fleischpasteten und Würsten mindestens 48 Stunden lebensfähig.

Die Widerstandsfähigkeit der Typhusbacillen in alkoholischen Getränken ist eine verhältnismäßig geringe, so daß etwaige auf Biergenuß bezogene Typhuserkrankungen eher auf das Spülen der Gläser in infiziertem Wasser zurückzuführen sein würden. Lentz[277] sah Typhusbacillen in unverdünntem Braunbier schon nach 2 Stunden, in mit Wasser verdünntem nach spätestens 48 Stunden zugrunde gehen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Sachs-Müke[279]. Im Wein, namentlich Weißwein, selbst mit Wasser verdünntem, leben Typhusbacillen nur kurze Zeit, bis zu wenigen Stunden (Sabrazès & Marcandier[280], Creszenzi[281]). Die bakterizide Wirkung des Weines

beruht hauptsächlich auf seinem Säuregehalt. Ist letzterer neutralisiert, so halten sich die Typhuserreger länger im Wein (SABRAZÈS & MARCANDIER[280]). Infektionen mit Typhus durch Vermittelung alkoholischer Getränke sind demnach nicht sonderlich zu befürchten.

Nach v. DRIGALSKI[12] konnten im Typhusbekämpfungsgebiet von 1904—09 unter 5445 Fällen 111 auf Nahrungsmittel außer Milch zurückgeführt werden. Besonders werden allseitig die Infektionsgefahren hervorgehoben, die von Dauerausscheidern in Lebensmittelbetrieben drohen.

Die Bedeutung des Bodens, der Luft und der Insekten als Typhusüberträger.

Mit Dünger, Abortgrubeninhalt und Jauche gelangen die Typhusbacillen einerseits in das Wasser und andererseits vornehmlich in den Boden.

Im Abortgrubeninhalt bzw. in Dungstoffen können sich Typhusbacillen unter günstigen Umständen längere Zeit infektionsfähig halten. Erwähnt seien zunächst kurz die älteren Untersuchungen von UFFELMANN[291], der in Fäkalmassen Typhusbacillen über 4 Monate nachweisen konnte. Eine wesentlich geringere Lebensfähigkeit unter gleichen Bedingungen fand KARLINSKI[292]. Ob indes diese Ergebnisse bei dem Stande der damaligen Untersuchungsmethoden Anspruch auf Zuverlässigkeit erheben können, mag dahingestellt bleiben. Im Grubeninhalt konnten GAFFKY & SCHILLER[282] die Bacillen bis zu 6 Tagen, im Kot bis zu 4 Wochen nachweisen. GÄRTNER[294] sah Typhusbacillen in Mist und Kot etwa eine Woche am Leben bleiben. Im Inhalt von Spülgruben fanden sie FÜRBRINGER & STIETZEL[283] 85 Tage lebensfähig. Nach ihnen kam eine Infektion mit Typhus durch Sturz in eine Abortgrube zustande, in der sich die Erreger nach Lage der Dinge mindestens 40 Tage gehalten haben müssen. O. MAYER[145] beobachtete eine Infektion, die noch nach 3 Monaten vom Latrineninhalt ausging. Eine Typhusinfektion nach Sturz in eine Abortgrube beschreibt ferner BRÜCKNER[284]. Aus dem Grubeninhalt konnten 40 Tage später 3mal aus verschiedenen Proben Typhusbacillen gezüchtet werden. In 6 Abortgruben konnte MOSEBACH[285] in 3 Fällen Typhusbacillen, in einem Fall Paratyphusbacillen nachweisen, die wahrscheinlich von Dauerausscheidern stammten. Nach GALVAGNO & CALDERINI[286] beträgt die Lebensdauer von Typhusbacillen in Gruben und Tonnen im Durchschnitt etwa 3 Wochen. LEVY & KAYSER[289] konnten sogar im Erdboden einwandfrei Typhusbacillen nachweisen, der 5 Monate vorher mit infiziertem Abortinhalt gedüngt worden war. Der Dung hatte schon 14 Tage auf dem Felde gelegen, ohne daß seine Infektiosität herabgesetzt war. Abortinfektionen beschreiben schließlich noch POLLAK[287] und KÜSTER[288]. Nach WAGENER[290] sollen Typhusbacillen im Senkgrubeninhalt sogar eine Steigerung ihrer Virulenz erfahren, was jedoch nach anderen Erfahrungen wenig wahrscheinlich ist.

Im feuchten Erdboden sollen sie sich nach GRANCHER & DESCHAMPS[293] $5^1/_2$ Monate halten, ein Ergebnis, das allerdings bei Berücksichtigung der Unzuverlässigkeit der damaligen Untersuchungsmethoden nicht als ganz einwandfrei zu betrachten sein dürfte. Ebenso sind wohl

die älteren Ergebnisse von Martin[295], Robertson[296] und Rullmann[297] mit sehr langer Lebensdauer nicht als ganz sicher zu bewerten. Pfuhl[298] berichtet, Typhusbacillen in nicht sterilisierter, mit Sand, verrottetem Laub und Kuhdünger versetzter Erde bei genügender Feuchtigkeit noch nach 3 Monaten dicht unter der Oberfläche haben nachweisen zu können.

Aehnliche Ergebnisse hatten Firth & Horrocks[150], Fodor[299], Koraen[300], Almquist[301], Troili-Peterson[302]. Diese Versuche wurden indes fast ausnahmslos mit steriler Erde angestellt. In nicht steriler Erde gingen die Typhuserreger sehr viel schneller zugrunde. Auch der Befund von Lösener[303], der 95 Tage lang in einem infizierten vergrabenen Kadaver noch Typhusbacillen nachweisen konnte, dürfte wohl als Ausnahme aufzufassen sein. Klein[304] und Petri[305] stellten eine sehr viel kürzere Lebensdauer fest. Auch nach neueren Untersuchungen von Galvagno & Calderini[286] beträgt die Lebensfähigkeit der Typhusbacillen im nicht sterilisierten feuchten Boden durchschnittlich etwa 10 Tage. Brummund[308] sah Typhusbacillen in mit infektiösem Kot und Harn versetzter Erde bis zu 4 Wochen lebensfähig.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Lebensdauer der Typhusbacillen im Dünger nicht unerheblich sein kann, daß sie in der Erde allein wohl im allgemeinen in kürzerer Zeit zugrunde gehen, nur daß eine Vermehrung in der Außenwelt unter natürlichen Verhältnissen bisher nicht nachgewiesen ist.

Da der Typhusbacillus auf Nährböden gegen Austrocknung nicht sehr empfindlich ist (Kutscher[306], Martini[307]), könnte man annehmen, daß eine gelegentliche Uebertragung durch Staub nicht allzu selten ist. Während Heim[309] bezüglich der Uebertragung der Bacillen durch Staub experimentell positive Ergebnisse hatte, fielen diesbezügliche Versuche von M. Neisser[310] und Germano[311] gänzlich negativ aus. In der Praxis wird diese Infektionsmöglichkeit daher wohl kaum eine besondere Rolle spielen, wenn sie schließlich auch nicht ganz geleugnet werden kann (vgl. auch v. Drigalski[12]). Die Lebensfähigkeit der Typhusbacillen im trockenen Staub wird vielfach noch durch ihre relativ große Empfindlichkeit gegen Sonnenlicht (Orsi[312]) beeinträchtigt werden.

Nach neueren Mitteilungen, namentlich englischer und amerikanischer Autoren, wird den

Fliegen

eine bedeutende Rolle bei der Uebertragung des Typhus zugeschrieben. Es handelt sich in der Regel um praktische Erfahrungen, welche den Verhältnissen des Krieges entstammen. Namentlich bei Massendefäkationen in der Nähe des Lagers werden die Fliegen verdächtig, Typhusbacillen auf Nahrungsmittel usw. zu übertragen. Es wird daher die möglichste Vertilgung der Fliegen und ihrer Brut einerseits und andererseits die schnelle einwandfreie Beseitigung der Dejekte in solchen Fällen gefordert. Mitteilungen dieser Art, die meist südafrikanischen Verhältnissen entnommen sind, finden wir bei Tooth[313], der besonders auf den Pferdemist als Brutstätte der Fliegen hinweist, le Hunter Cooper[314], bei Veeder[315], nach dessen Erfahrungen Typhusfälle, bei welchen Fliegen eine Rolle als

Ueberträger spielen, der Richtung vorherrschender warmer Winde, und zwar ausschließlich im Herbst folgen sollen. Ausführliche Mitteilungen über eine größere Typhusepidemie in Chicago, bei deren Verbreitung hauptsächlich Fliegen angeschuldigt werden, macht schließlich Hamilton[316]. Für den am stärksten befallenen Stadtteil ergaben sorgfältige Nachforschungen in den einzelnen Wohnungen meist eine sehr mangelhafte Abfuhr und Beseitigung der Abfallstoffe und Fäkalien. Von 18 in den Abortgruben solcher Häuser gefangenen Fliegen, welche meist freien Zutritt bis in das Innere der Gruben hatten und auch häufig mit der übergelaufenen Jauche in Berührung kommen konnten, gelang es, an fünf Typhusbacillen nachzuweisen. — Aehnliche Mitteilungen machen Nuttall[317], Trembur[318], Quill[319], Bormans[320], Galli-Valerio[321], Aldridge[322], Bertarelli[323], Sangree[324], Santesson[325], Holub[326], Dawson[327], Klein[328], Marie[329], O. Mayer[145], Woodhouse[330], Dutton[331], Ainsworth[332], Purdy[333], de la Roquette[334].

Experimentell mit der Frage der Möglichkeit der Uebertragung von Typhus durch Hausfliegen beschäftigten sich Manning[335], Ficker[336], Nuttall[317] und Klein[328]. Diese Untersuchungen ergaben die Möglichkeit der Uebertragung von Typhusbacillen durch mit Bouillonkulturen infizierte Fliegen auf sterile Nährböden. Durch Ficker wurde ferner festgestellt, daß mit Typhusbacillen gefütterte Fliegen noch nach 23 Tagen die aufgenommenen Infektionserreger auf Objekte zu übertragen imstande sind. In den Organen der Insekten waren die Typhusbacillen verschieden lange Zeit, bis zu 9 Tagen, nachweisbar.

Nach dem Vorhergehenden wird experimentell die Möglichkeit der Typhusübertragung durch Hausfliegen in mit Typhus infizierten Häusern nicht in Abrede gestellt werden können. Wenn auch einige Beobachtungen vorliegen, welche scheinbar sehr für diese Uebertragungsmöglichkeit sprechen (Hamilton[316]), und wenn auch in einzelnen Fällen dieser Infektionsmodus, namentlich für Eßwaren, wohl im Auge behalten zu werden verdient, so wird man ihm doch in der Praxis vielleicht kaum eine so große Bedeutung zusprechen können, wie dies z. B. die englischen Autoren zu tun scheinen. Man wird nicht vergessen dürfen, daß gerade in Häusern mit mangelhafter Abfuhr der Abfallstoffe und Fäkalien, in denen dann natürlich auch sonst häufig Schmutz und Unsauberkeiten anderer Art vorherrschend sein werden, nicht nur stets reichlich Fliegen, sondern auch ebensoviele ungezählte Möglichkeiten und Gelegenheiten zu Kontakt- und anderen Infektionen vorhanden sein werden. In Rücksicht auf diese Verhältnisse macht Turner[337], einer der besten Kenner der Typhusverhältnisse speziell in Südafrika, mit Recht darauf aufmerksam, daß der beste Gegenbeweis gegen die übertriebene Bedeutung, die den Fliegen in der Typhusepidemiologie zugemessen werde, wohl die Tatsache sei, daß in Südafrika gerade zur Zeit der Staub- und Fliegensaison die wenigsten Typhusfälle vorzukommen pflegten.

Andere Insekten außer Fliegen, welche gelegentlich die Typhusbacillen von Mensch zu Mensch übertragen sollen, sind Flöhe (Nakao Abe[338], Dutton[331], Purdy[333]), Wanzen (Marie[329], Dutton[331]) und Läuse (Abe[338]). Ohne epidemiologische Bedeutung sind anscheinend die Beobachtungen von Mills[339] über die Uebertragung der Typhuserreger durch Ratten und von Steffenhagen & Andre-

jew[340] über die Lebensfähigkeit der Typhusbacillen in Blutegeln, sowie schließlich der Befund von Levy & Jakobsthal[341] über Typhusbacillen in der Milz eines Rindes.

Literatur.

1. v. Pettenkofer, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 4.
2. Buhl, Ebenda, Bd. 1.
3. Emmerich & Gemünd, Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 1029.
4. Wolter, Jubil.-Schrift zum 50-jähr. Gedenken der Begründung der lokalistischen Lehre M. v. Pettenkofers, München **1910**.
5. Momose, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, **1906**.
6. Reincke, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Ges.-Pflege, **1896**.
7. Berger, Therapeut. Monatsh., **1898**, S. 139.
8. Bandi, Riv. d'igiene, **1897**, S. 385.
9. Behrens, Arch. f. Hyg., Bd. 40, **1901**.
10. Rieger, Klin. Jahrb., Bd. 18, **1908**.
11. Simon & Dennemark, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1907**, Nr. 3.
12. v. Drigalski, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 41, **1912**. Denkschrift.
13. Mayer, G., zit. nach Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 1763.
14. Mayer, O., Ebenda, S. 1782.
15. v. Drigalski, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 35, **1904**.
16. Brion & Kayser, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 85, 525.
17. Gaehtgens & Brückner, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 53, **1909**.
18. Levy & Gaehtgens, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 41, **1912**. Denkschrift.
19. Richardson, Journ. of exper. med., **1898**; ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 149.
20. Petruschky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**.
21. Neufeld, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, **1899** und Deutsche med. Wochenschr., **1900**, S. 824.
22. Frosch, zit. nach v. Drigalski (12).
23. Prigge, zit. nach v. Drigalski (12).
24. Mayer, zit. nach v. Drigalski (12).
25. Niepraschk, zit. nach v. Drigalski (12).
25a. Hoke, Prager med. Wochenschr., **1909**, S. 327.
26. Klinger, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, 584.
27. Conradi, Klin. Jahrb., Bd. 17, **1907**.
28. — Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 41.
29. Mayer, G., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 53, **1909**.
30. Prigge, Klin. Jahrb., Bd. 22, **1910**.
31. Herbert, Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 472.
32. Lentz, Klin. Jahrb., Bd. 14, **1905**.
33. Kutscher, Dieses Handbuch, 1. Aufl.
34. Kirchner, Klin. Jahrb., Bd. 19, **1908**.
35. Frosch, Ebenda.
36. Prigge, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 41, **1912**, Denkschrift.
37. Fornet, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 4; Sitz.-Ber. d. Naturw. med. Ver. z. Straßburg, 5. XI. **1909**.
38. Conradi, Deutsche med. Wochenschr., **1913**, Nr. 2.
39. Wassilieff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
40. Pick, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 1466.
41. Houston, Brit. med. journ., Vol. 1, 78, **1899**.
42. Queckenstedt, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 1936.
43. Irvin & Houston, Lancet, **1909**, p. 311.
44. Meyer & Ahreiner, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 19, **1908**.
45. Dönitz, Festschr. z. 60. Geburtstage von R. Koch. Jena **1903**.
46. Niepraschk, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 64, **1909**.
47. Ustvedt, Norsk Magazin for Laegevidenskaben, **1910**, Nr. 4; ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 49, **1911**.
48. Zweig, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 1803.

49. Tsuzuki, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**, H. 5.
50. Petruschky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**.
50a. Remlinger, Compt. rend. soc. Biol., **1910**, p. 360.
51. Caretto, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 45, **1910**.
52. Rolly, Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1873.
53. Klimenko, Wien. med. Presse, **1906**, Nr. 22.
54. Schneider, Straßburger med. Zeitung, **1909**, S. 154.
55. Cummins, Fawcus & Kennedy, Journ. of the royal army med. corps, Vol. 14, H. 4, **1910**.
56. Davies, Emerys-Roberts & Fletscher, Lancet, **1910**, Vol. 2, 723.
57. Lentz, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 41, **1912**, Denkschrift.
58. v. Drigalski & Conradi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, **1902**.
59. Scheller, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, **1908**.
60. Forster & Kayser, Münch. med. Wochenschr., **1905**, S. 1473.
61. Koch, J., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, **1909**.
62. Chiarolanza, Ebenda.
63. Levy & Kayser, Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 2434.
64. Kamm, Ebenda, **1909**, S. 1011.
65. Hilgermann, Klin. Jahrb., Bd. 20, **1909**.
66. Grimme, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1822.
67. Loele, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1429.
68. Brückner, Ebenda, **1910**, S. 2047.
69. Fornet, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 41, **1912**, Denkschrift.
70. Nieter & Liefmann, Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 1611.
71. Eccard, Ebenda, **1910**, S. 129.
72. Lemke, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1909**, Nr. 9.
73. Forster, Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 1.
74. Die Krankheiten der Leber. Nothnagels spez. Pathol. u. Therap., **1899**.
75. Bacmeister, Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 211, 283, 339.
76. Fiedel, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1905**, H. 3.
77. Kayser, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
78. Kliner, Ebenda, Bd. 24, **1906**.
79. Woodhouse, Journ. of the royal army med. corps, **1908**, Juni.
79. Woodhouse, Journ. of the royal arm. med. corps, **1908**, Juni.
80. Sporberg, Klin. Jahrb., Bd. 24, **1911**.
81. Schumacher, Ebenda, Bd. 22, **1909**.
82. Levy & Kayser, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
83. Baumann, Ebenda, Bd. 28, **1908**.
84. v. Drigalski, 30. Versamml. d. D. Ver. f. öffentl. Gesundheitspflege, Sept. **1905**; Ref. Münch. med. Wochenschr., **1905**, S. 1621.
85. Brückner, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, **1910**.
86. Schumacher, Klin. Jahrb., Bd. 22, 263, **1910**.
87. Frosch, Festschr. z. 60. Geburtstage v. R. Koch, **1904**.
88. Klinger, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
89. Lentz, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1911**, Nr. 1.
90. Leddingham, A., & Leddingham, J. C. G., Brit. med. journ., **1908**, Vol. 1, 4.
91. Minelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.
92. Nieter, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1622.
93. Kayser, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24, 176, **1906**.
94. Kossel, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 1584.
95. Stott, Lancet, **1910**, Vol. 2, 793.
96. Lumsden & Woodward, Journ. of Amer. med. assoc., **1909**, Nr. 10.
97. Haskell, Ebenda, **1908**, S. 846.
98. Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 19.
99. Wernicke, Klin. Jahrb., Bd. 17, **1907**.
100. Dennemark, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 54, **1910**.
101. Hecker & Otto, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1909**, H. 22.
102. Bötticher, Hyg. Rundschau, **1910**, Nr. 12, und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, **1910**.
103. Davis & Hall, Proceed. of the royal soc. of med., **1908**, April.
104. Soper, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 48, **1907**.

105. Bitter, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 400.
106. Dean, Brit. med., journ., 7. III. **1908**.
107. Gregg, Boston med. and surg. journ., **1908**, Nr. 3.
108. Huggenberg, Korresp.-Bl. f. Schweizer Aerzte, **1908**, S. 622.
109. Jundell, Hygiea. **1908**, Oktober.
110. Seitz, Klin. Jahrb., Bd. 22, **1909**.
111. Simon, Ebenda, Bd. 17, **1907**.
112. Stade, Hyg. Rundschau, **1909**, Nr. 21.
113. Schönbrod, Klin. Jahrb., Bd. 22, **1909**.
115. Suber, Allmänna Sv. Lakastid., **1910**; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 48.
116. Rommeler, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 956.
117. Tröger, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1908**, Nr. 24.
118. Momose, Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 40, **1907**.
119. Levy & Wieber, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43, **1907**.
120. Hilgermann, Klin. Jahrb., Bd. 19, **1908**.
121. Lentz, zit. nach Prigge (36).
122. Brummund, Sociale Medizin und Hygiene, Bd. 3, **1908**.
123. Hilgermann, Klin. Jahrb., Bd. 22, **1909**.
124. Liefmann, Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 509.
125. Conradi, 4. Tagung der Freien Vereinig. f. Mikrobiologie; Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, **1910**.
126. Hailer & Rimpau, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, **1911**.
127. Dehler, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 779, 2134.
128. Fromme, A., Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 107, **1910**.
129. Grimme, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 1.
130. Griesinger, Virchows Handbuch d. spez. Pathol. und Therap.
131. Curschmann, Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 17.
132. Stern, Diskuss. zum Vortrag v. Lentz, 14. intern. Kongr. f. Hyg. u. Demographie, **1907**.
133. Mayer, G., Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1905**, H. 2.
134. Lentz, 14. intern. Kongr. f. Hyg. u. Demographie, **1907**.
135. v. Westenrijk, Sitzungsber. der Mikrobiol. Gesellschaft zu St. Petersburg, März **1904**.
136. Weichardt, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 36, **1901**.
137. Ghon, Diskussion zum Vortrag von Lentz (134).
138. Baginsky, Ann. méd. d. l'hôp. d. enf. Hamidié. Constantinople **1903**.
139. Rosenthal, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 1933.
140. Conradi, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 41.
141. Koch, R., Veröffentl. a. d. Geb. d. Militär-Sanitätswesens, **1901**, H. 21.
142. Neumann, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
143. Kutscher, Typhus. Lehrbuch d. Militärhyg. von Bischoff, Hoffmann & Schwiening, Bd. 4, Berlin **1912**.
144. Semple & Graig, Ref. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 368, und Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 43, 207.
145. Mayer, O., Ref. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 368, und Klin. Jahrb., Bd. 21.
146. Rosenau, Lumsden & Kastle, Report on the origin and prevalence of typhoid fever in the District of Columbia. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 43, **1909**.
147. Weinberg, Compt. rend. soc. Biol., **1906**.
148. Stiles, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 40, **1907**.
149. Chantemesse, & Rodriguez, Acad. de méd., 7. IV. **1908**; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 26.
150. Firth & Horrocks, 70. Jahresversamml. der Brit. med. Assoc., Manchester **1902**.
151. Hoffmann, W., Hyg. Rundschau, **1905**.
152. Berghaus, Arch. f. Hyg., Bd. 60, **1907**.
153. Meyer & Prigge, zit. nach v. Drigalski (12).
154. Conradi, zit. nach v. Drigalski (12).
155. Pfuhl, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1888**, S. 385.

156. Dürck, Münch. med. Wochenschr., **1896**, S. 842.
157. Gaehtgens, Ebenda, **1909**, S. 288.
158. Schüder, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, **1901**.
159. Jordan, Russel & Zeit, Journ. of infect. diseases, **1904**, Nr. 4.
160. Russell & Fuller, Ebenda, Suppl. 2, **1906**.
161. Gärtner, Klin. Jahrb., Bd. 9, **1902**.
162. Springfeld, Gräve & Bruns, Klin. Jahrb., Bd. 12, **1904**.
163. Hoffmann, W., Arch. f. Hyg., Bd. 52, **1904**.
164. Tavel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, **1903**.
165. Almquist, Hyg. Tidskrift, T. 1, **1908**.
166. Küster, Hyg. Rundschau, **1910**, Nr. 8.
167. Emmerich & Gemünd, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 25.
168. Huntemüller, Arch. f. Hyg., Bd. 54, **1905**.
169. Fehrs, Hyg. Rundschau, **1906**.
170. Korschun, Arch. f. Hyg., Bd. 60, **1907**.
171. Schepilewski, Ebenda, Bd. 72, **1910**.
172. Löffler, Weyls Handb. d. Hyg., Bd. 1, **1896**.
173. Neufeld, Dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, Abdominaltyphus.
174. Gärtner & Rubner, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, **1903**.
175. Ohlmüller, Ebenda, Bd. 20, **1904**.
176. Kübler & Neufeld, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, **1899**.
177. Hankin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, **1899**.
178. Fischer & Flatau, Ebenda, Bd. 29, **1901**.
179. Matthes & Neumann, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24, **1906**.
180. Strószner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, **1905**.
181. Kaiser, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 39, **1907**.
182. v. Drigalski, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24.
183. Conradi, Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 32.
184. Jaksch & Rau, Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, **1904**.
185. Noetel, Sanitätsbericht über die Kgl. Preuß. Armee usw., **1903/04**, S. 25.
186. Bienstock, Hyg. Rundschau, Bd. 13, **1903**.
187. Gärtner, Klin. Jahrb., Bd. 9, **1902**.
188. Beck & Ohlmüller, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24, **1906**.
189. Konrich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, **1908**.
190. Pierce & Thresh, Lancet, **1906**, Vol. 2, 645.
191. Sedgwick & Winslow, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, **1900**.
192. — — Mem. of Amer. acad. of arts and sciences, Vol. 12, Nr. 5; Ref. Baumgartens Jahresber., **1902**, S. 268.
193. Brehme, Arch. f. Hyg., Bd. 40, **1906**.
194. Park, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 49, **1907**.
195. Perrone, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.
196. Prudden, Med. record, **1887**.
197. Hochstetter, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1887**.
198. Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, **1902**.
199. Testi, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, **1903**.
200. Ravenel, Ebenda, Ref., Bd. 28, **1900**.
201. Park, Ref. Virchow-Hirschs Jahresber., Bd. 2, 16, **1901**.
202. Schlegtendal, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., Bd. 42, **1900**.
203. Nesemann, Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, Bd. 29, **1905**.
204. Schill, zit. nach Gärtner & Rubner (174).
205. Reincke, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Ges.-Pflege, Bd. 38, **1896**.
206. Ohlmüller, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20, **1904**.
207. Klein, Klin. Jahrb., Bd. 17, **1907**.
208. Bassenge, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 38 u. 39.
209. v. Behring, Therapie der Gegenwart, **1904**, 1.
210. Kolle, Kutscher, Meinicke, Friedel, Klin. Jahrb., Bd. 13, **1904**.
211. Heim, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 5, **1889**.
212. Stokvis, Ref. Hyg. Rundschau, **1909**, Nr. 9.
213. Fraenkel & Kister, Münch. med. Wochenschr., 1898, S. 197.

214. Rubinstein, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 35, **1903**.
215. Broers, Ref. Hyg. Rundschau, **1907**, S. 1276.
216. — Tijdschr. v. Geneesk., Bd. 2, Nr. 20.
217. Bruck, Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 26.
218. Bolley & Field, Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 4, **1898**.
219. Rabinowitsch, L., Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 34, **1904**.
220. Weigmann, Milchzeitung, Bd. 30, **1901**.
221. Behla, Klin. Jahrb., Bd. 10, **1903**.
222. Hart, Brit. med. journ., **1895**, Juni—Aug.
223. Rossi, Ref. Centralbl. f. öffentl. Ges.-Pflege, **1898**, S. 104.
224. Almquist, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Ges.-Pflege, Bd. 21.
225. Reich, Berl. klin. Wochenschr., **1894**, Nr. 30.
226. Schmidt, Dissert. Halle **1893**.
227. Rapmund, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1897**, Nr. 15.
228. Davies, Lancet, 4. XII. **1894**.
229. Wilkens, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, **1899**.
230. Naegeli, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 67, **1900**.
231. Hünermann, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1901**, H. 6 und 7.
232. Pfuhl, Festschr. zum Stiftungsfest d. Friedrich Wilhelm-Instituts, Berlin **1895**.
233. Schlegtendal, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., Bd. 32, **1900**.
234. Rembold, Med. Korrespondenzbl. d. Württemb. ärztl. Landesvereins, **1902**, Nr. 32 und 34.
235. Petschull, Klin. Jahrb., Bd. 14, **1905**.
236. Nesemann, Med. Klinik, **1905**, Nr. 14.
237. Ricken, Zeitschr. f. Med.-Beamte, Bd. 14, **1901**.
238. Brummund, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56, **1907**.
239. Burmeister, Hyg. Rundschau, **1908**, Nr. 11.
240. Jaster, Klin. Jahrb., Bd. 17, **1907**.
241. Neumann, Ebenda, Bd. 21.
242. Thiersch, ref. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 14.
243. Heinemann, Zeitschr. f. Med. Beamte, **1911**, Beil. Nr. 1.
244. Berger, Ebenda, **1907**, Nr. 18.
245. Shoemaker, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 48, **1907**.
246. Konrádi, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, **1906**.
247. Horcicka, Wien. med. Wochenschr., **1900**, Nr. 2.
248. Klein, Brit. med. journ., **1896**, Vol. 2, 639.
249. Husemann, Wien. med. Blätter, **1897**, Nr. 24—28.
250. Whittier, Boston med. and surg. journ., **1901**, Nr. 19.
251. Harrington, Ebenda.
252. Giaxa, Brit. med. journ., **1895**.
253. Eade, Ebenda.
254. Broadbent, Ebenda, Vol. 1, 90.
255. Remlinger, Rev. d'hyg., **1902**, p. 872.
256. Sacquépée, Ebenda, p. 575.
257. Chatin, Sem. méd., **1896**, p. 235.
258. Bordoni-Uffreduzzi, Congr. d'hyg. d. Como **1899**; zit. nach Vivaldi & Rodella (261).
259. Newman, Practitioner, **1904**.
260. Newsholme & Nash, 71. Jahresvers. d. Brit. med. assoc. Swansea, Juli **1903**.

2

261. Vivaldi & Rodella, Hyg. Rundschau, **1905**, Nr. 4.
262. Soper, Med. news, Vol. 86, Nr. 6.
263. Beale, Lancet, 5. I. **1905**.
264. Marsh, Ebenda, **1909**, p. 257.
265. Netter, Acad. d. méd., 5. et 12. II. **1907**; ref. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 13.
266. — Sem. méd., **1907**, Nr. 6 und 19.
267. Vaillard, ref. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 13.
268. Pattin, Lancet, **1909**, p. 388.
269. Péchère, Journ. méd. de Bruexlles, 12. III. **1908**; ref. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 45.

270. Buchan, Journ. of hyg., Vol. 10, **1910**.
271. Popp, Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 584.
272. Foote, Med. news, **1895**.
273. Herdmann & Boice, ref. Baumgartens Jahresber., **1899**.
274. Wurtz & Bourges, Arch. de méd. expér., T. 13, **1904**.
275. Clauditz, Hyg. Rundschau, **1904**, S. 865.
276. Maurel, Compt. rend. soc. Biol., T. 69, 574, **1910**.
277. Lentz, Klin. Jahrb., Bd. 11, **1903**.
278. Pfuhl, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, **1899**.
279. Sachs-Müke, Klin. Jahrb., Bd. 18, **1908**.
280. Sabrazès & Marcandier, Sem. méd., **1907**, p. 341.
281. Creszenzi, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 40, **1907**.
282. Schiller, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 6.
283. Fürbringer & Stietzel, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, **1908**.
284. Brückner, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30.
285. Mosebach, Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, **1909**.
286. Galvagno & Calderini, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, **1908**.
287. Pollack, Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 10.
288. Küster, Hyg. Rundschau, **1910**, Nr. 8.
289. Levy & Kayser, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 33, **1903**.
290. Wagner, Inaug.-Dissert. Bern **1905**.
291. Uffelmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, **1889**.
292. Karlinski, Ebenda, Bd. 6.
293. Grancher & Deschamps, Arch. de méd. expér. et d'anatom. pathol., **1889**.
294. Gärtner, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, **1898**.
295. Martin, Rep. of med. officer of the local gov. board, **1897/98**.
296. Robertson, Brit. med. journ., **1898**.
297. Rullmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
298. Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, **1902**.
299. Fodor, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., **1900**.
300. Koraen, Dissert. Stockholm **1907**.
301. Almquist, Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, **1908**.
302. Troili-Petersson, Ebenda, Bd. 48, **1909**.
303. Lösener, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 12, **1896**.
304. Klein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, **1899**.
305. Petri Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 7, **1891**.
306. Kutscher, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. und öff. San.-Wesen, 3. Folge, 49, 2, **1909**.
307. Martini, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
308. Brummund, Soc. Med. u. Hyg., III, **1908**.
309. Heim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, **1905**.
310. Neisser, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, **1899**.
311. Germano, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, **1897**.
312. Orsi, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43, **1907**.
313. Tooth, Practitioner, Januar **1904**.
314. Le Hunter Cooper, Lancet, März **1903**.
315. Veeder, Repr. from the med. record, 26. Juli **1902**.
316. Hamilton, Journ. of the Amer. med. assoc., 28. Febr. **1903**.
317. Nuttall, Hyg. Rundschau, **1899**, S. 209.
318. Trembur, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1908**, S. 556.
319. Quill, Brit. med. journ., **1902**.
320. Bormans, Riv. d'igiene, Vol. 19, **1908**.
321. Galli-Valerio, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 54, **1910**.
322. Aldridge, Journ. of the Roy. Army med. corps, Vol. 9, Nr. 6.
323. Bertarelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, **1909**.
324. Sangree, Med. record, Vol. 55, **1899**.
325. Santesson, Hygiea, Vol. 62, **1900**.
326. Holub, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
327. Dawson, Amer. veter. review, **1901**.
328. Klein, Brit. med. journ., Okt. **1908**, p. 1150.
329. Marie, Sem. méd., **1906**, Nr. 45.
330. Woodhouse, Journ. of the Roy. Army med. corps, Juni **1908**.

331. Dutton, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 53, **1909**.
332. Ainsworth, Ebenda, **1909**.
333. Purdy, Journ. of the royal sanit. inst., **1909**, Nr. 11.
334. de la Roquette, Intern. Kongr. f. Hyg. u. Dem., **1907**, Sekt. VII.
335. Manning, Journ. of the Amer. med. assoc., Mai **1902**.
336. Ficker, Arch. f. Hyg., Bd. 46, **1903**.
337. Turner, Brit. med. journ., 15. Febr. **1902**.
338. Abe, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1924.
339. Mills, Brit. med. journ., 20. Jan. **1911**.
340. Steffenhagen & Andrejew, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, **1910**.
341. Levy & Jakobsthal, Arch. f. Hyg., Bd. 44, **1903**.

XII.

Immunität bei Typhus.

Von

Stabsarzt Dr. **W. Fornet**

in Berlin.

Mit 4 Figuren im Text.

Ueber die Verbreitung der Immunität gegen Typhus im Tierreich liegen bisher keine systematischen Untersuchungen vor. Nach den gelegentlich mitgeteilten Beobachtungen muß man jedoch annehmen, daß die Typhusimmunität bei den niedrigsten Tieren am höchsten und beim Menschen am geringsten ausgebildet ist. Flagellaten[1], Helminthen[2], Anneliden[3], Muscheln[4], Insekten[5-8], Fische[9-10] und Reptilien[12] scheinen eine fast vollkommene Immunität gegen Typhus zu besitzen, da von den zahlreichen Beobachtern nie über eine durch die im Innern dieser Tiere nachgewiesenen Typhusbacillen hervorgerufene Beeinträchtigung ihrer Lebenstätigkeit berichtet wird. Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde sind, nach den Angaben Gaffkys und nach dem Verlauf vielfacher Laboratoriumsversuche zu urteilen, ebenfalls als immun gegen eine orale oder rektale Infektion mit Typhusbacillen anzusehen. Diese Tiere scheiden die eingebrachten Typhusbakterien noch einige Zeit nachher aus, ohne daß ihre Gesundheit irgendwie nachweisbar geschädigt wird. Courmont[13] sieht in dem Hund sogar einen Verbreiter des Typhus von nicht zu unterschätzender Bedeutung und hebt ausdrücklich hervor, daß das Wohlbefinden der Hunde durch die Typhusbacillen in keiner Weise beeinträchtigt wird; dasselbe berichtet Kinyoun[14] von den Schweinen. — Der sogenannte Pferdetyphus wird nicht durch den Eberth-Gaffkyschen Bacillus hervorgerufen, er beruht vielmehr nach Baruchello & Mori[15] auf Infektion mit einer Malariaart, nach Basset[16] auf einer solchen mit einem filtrierbaren Virus. Dagegen konnten Smith, Lishman & Quick[17] eine erhebliche Steigerung der Agglutinine gegen echte Typhusbacillen bei solchen Pferden feststellen, die von einer stark mit Typhus durchseuchten Schwadron benutzt wurden. Da dieser Agglutininbildung wohl sicher eine Infektion mit Typhus-

---

Anm. Den Besprechungen der älteren Literatur liegt die Bearbeitung von O. Lentz in der ersten Auflage dieses Handbuches zugrunde. Der Verf.

bacillen vorausgegangen ist und da bei den betreffenden Pferden keine Krankheitserscheinungen auftraten, sind Pferde ebenfalls als immun gegen Typhus anzusehen, wenn sich diese Beobachtungen auch weiterhin bestätigen sollten. Die zahlreichen bei der Immunserumbereitung gewonnenen Erfahrungen lassen sich für die Beurteilung dieser Frage nicht verwerten, da die Infektion nicht oral oder rektal, sondern, zuerst wenigstens, fast immer subkutan oder intravenös und nicht immer mit lebenden Typhusbacillen vorgenommen wird. — Die Ziege sollte sich nach den Angaben von Scordo[18] dadurch von den zuletzt genannten Tieren unterscheiden, daß Typhusbacillen zwar bei ihr auch keine Krankheitserscheinungen hervorrufen, aber doch wochen- und monatelang in ihren Faeces ausgeschieden werden. Hailer & Ungermann[19] haben jedoch diese Beobachtungen in keiner Weise bestätigen können. — Dagegen erscheint es sicher, daß Affen gegen Typhusbacillen eine geringere Immunität besitzen als die bisher genannten Tiere. Weinberg[20] sah zwei Makaken 2 Tage nach Fütterung mit Typhusbacillen sterben und Metschnikoff konnte mit Besredka[21] bei Schimpansen durch Verfütterung von Typhusbacillen eine, sogar dem menschlichen abdominalis ziemlich ähnliche, Erkrankung regelmäßig hervorrufen. Trotz dieser Versuche wird man die natürliche Immunität der Affen gegen Typhus nicht gar zu gering einschätzen dürfen, da hier sehr große Infektionsdosen angewendet wurden und da viele ähnliche Versuche früher[11] ergebnislos verlaufen sind.

Daß auch der Mensch gegenüber der Typhusinfektion eine nicht unwesentliche Immunität besitzt, ist eine häufig nicht genügend gewürdigte Tatsache, die in letzter Zeit Dennemark[22] in besonders überzeugender Weise dargetan hat. Von 229 zu einer Krankenträgerübung kommandierten Soldaten, die einer gemeinsamen Infektionsquelle (durch eine Typhuswirtin infizierter Kartoffelsalat) ausgesetzt waren. erkrankten nur 22 Mann, von den übrigen Gesunden wiesen 59 eine positive Gruber-Widalsche Reaktion auf. Daß diese positive Agglutination auf eine stattgehabte Infektion zurückzuführen war, ging aus zahlreichen negativ verlaufenden Kontrolluntersuchungen bei nicht der Infektion ausgesetzten Soldaten und aus der Tatsache hervor, daß bei 4 von diesen Gesunden mit positivem Widal tatsächlich Typhusbacillen aus den Entleerungen isoliert werden konnten. Nimmt man nun, entgegen der Wahrscheinlichkeit, an, daß nur diese 59 Soldaten Typhusbacillen aufgenommen hatten, ohne zu erkranken, so würde sich daraus ergeben, daß von 100 mit Typhus infizierten Menschen nur 27 Proz. an Typhus erkrankten, dagegen 73 Proz. gesund blieben. — Scheller[23] beschreibt einen Kreis von 72 Personen, die jahrelang von einer Typhuswirtin infizierte Milch zu sich nahmen; davon erkrankten im Lauf der Jahre 32 = 45 Proz. an Typhus, 40 = 55 Proz. blieben gesund. Bei 18 von diesen Gesunden ließen sich Typhusbacillen im Stuhl und teilweise auch im Urin nachweisen. Bei diesen hatte also nicht nur eine Infektion mit Typhusbacillen nachweislich stattgefunden, sondern die Typhusbacillen waren auch aus dem Darm in das Blut übergegangen, ohne anscheinend Krankheitserscheinungen hervorzurufen.

Fornet[24] gibt an, daß während der Jahre 1904 und 1909 im Gebiet der Typhusbekämpfung bei 187 gesunden Personen, die nie nachweislich Typhus überstanden hatten, dennoch Typhusbacillen in den Ausleerungen gefunden wurden; bei 78 von diesen Personen

hielt die Ausscheidung von Typhusbacillen sogar monate- und jahrelang an.

Nach den bisherigen Ausführungen besitzt also der Mensch von allen Wesen den geringsten Grad von Immunität gegenüber Typhusbacillen, trotzdem ist aber auch seine natürliche Immunität immer noch so groß, daß bei einer nicht außergewöhnlich starken Infektion nur etwa ein Drittel und bei immer wiederholter Infektion mit Typhusbacillen nur etwa die Hälfte der infizierten Menschen an Typhus erkranken.

Worauf die verschieden starke Immunität einzelner Menschen gegen Typhus beruht, entzieht sich unserer Kenntnis. Wir wissen nur, daß auch Alter und Geschlecht hierbei eine gewisse Rolle spielen, wie man nach dem verschieden schweren Verlauf der Krankheit bei den einzelnen Bevölkerungsklassen annehmen muß. An einem Material von 2521 Typhuskranken konnten wir[24] für die Jahre 1908 und 1909 feststellen, daß weibliche und erwachsene Personen der Typhusinfektion eher und leichter erliegen, als männliche Personen und Kinder; die auf 100 Typhuskranke berechnete Letalität betrug für Männer 14 Proz., für Frauen 16 Proz., für Erwachsene 15 Proz. und für Kinder nur 6 Proz.; bei Säuglingen stieg sie dagegen auf 25 Proz. und bei Greisen sogar auf 65 Proz.

Erworbene Immunität.

Schon den alten Aerzten war es bekannt, daß das einmalige Ueberstehen des Typhus dem Menschen eine gewisse Immunität gegen den Typhus verleiht. Nach LIEBERMEISTER[25] verläuft die Krankheit, wenn sie denselben Menschen zum zweiten Male befällt, in der Regel leicht, CURSCHMANN[26] möchte eher das Gegenteil annehmen. Daß auch bei Tieren eine besonders kräftige Immunität künstlich erzeugt werden kann, wiesen zuerst BEUMER & PEIPER[27] nach, indem sie Mäuse mit lebenden Typhusbacillen gegen eine spätere, bei den Kontrolltieren tödlich verlaufende Infektion schützen konnten. Gleichzeitig regten sie an, entsprechende Versuche mit abgetöteten Typhusbacillen durchzuführen, eine Aufgabe, der sich bald darauf CHANTEMESSE & WIDAL[28] mit Erfolg unterzogen.

BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN[29] gelang es dann ebenfalls, Mäuse und Meerschweinchen mit abgetöteten Typhusbacillen (Thymus-Typhusbouillon) hoch gegen Typhus zu immunisieren. Mit dem Serum dieser Tiere konnten sie, wie bald nach ihnen STERN[30] und CHANTEMESSE & WIDAL[28] mit dem Serum von Typhusrekonvaleszenten, normale, nicht vorbehandelte Tiere gegen die nachfolgende Injektion hochvirulenter Typhuskultur schützen. Dieser Schutz war ein streng spezifischer, denn Tiere, welche auf gleiche Weise gegen andere Bakterienarten, Cholera, Schweinerotlauf u. a. immunisiert waren, erlagen einer Injektion von Typhusbacillen und umgekehrt töteten jene Mikroben die typhusimmunen Tiere.

Immunitätsreaktionen.

I. Bakteriolysine.

PFEIFFER & KOLLE[32] stellten zuerst fest, daß das Blutserum von Typhusrekonvaleszenten und typhusimmunen Tieren, genau wie PFEIFFER[33] und WASSERMANN das bereits für das Choleraimmunserum gegenüber dem Choleravibrio nachgewiesen hatten, die Fähigkeit besaß, im Meerschweinchenbauch Typhusbacillen aufzulösen (PFEIFFERscher Versuch). Die Wirkung des Serums

richtete sich also nicht gegen die Bakterienprodukte, sondern gegen die Bakterienzelle selbst; es handelte sich nicht um ein antitoxisches, sondern um ein bakterizides Serum.

In dem Auftreten dieser bakteriziden Substanzen in dem Typhusimmunserum sahen Pfeiffer & Kolle zugleich ein Beweismoment für die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus.

Für die Anstellung des Pfeifferschen Versuchs wählten die beiden Autoren dieselbe Versuchsanordnung, wie sie Pfeiffer[33] für Cholera angegeben hatte; 1 ccm einer starken Bouillonverdünnung des Immunserums wird im Reagenzglase mit 1 Oese = 2 mg lebender, virulenter, 18—20-stündiger Typhusagarkultur verrieben und diese Aufschwemmung einem Meerschweinchen von ca. 250 g Gewicht in die Bauchhöhle injiziert. Von Zeit zu Zeit wird mittelst einer Glaskapillare dem Tiere eine geringe Menge Peritonealexsudat entnommen und im hängenden Tropfen mikroskopisch untersucht. Ist die Serumverdünnung wirksam, so sieht man hier alsbald, daß die vorher lebhaft beweglichen Bacillen unbeweglich werden, etwa 30 Minuten nach der Injektion beginnt die Auflösung der Bakterien und es erscheinen im mikroskopischen Bilde kokkenähnliche stark lichtbrechende Granula. Das Meerschweinchen bleibt weiterhin am Leben. Die Auflösung der Typhusbacillen und damit die Granulabildung geht erheblich langsamer vor sich als das gleiche Phänomen bei der Cholera, so daß oft noch nach mehreren Stunden ein sicheres Urteil über den Ausfall des Pfeifferschen Versuchs nicht möglich ist. Entscheidend für die Beurteilung der Wirksamkeit des Serums kann in einem solchen Falle erst das Endresultat des Versuchs sein, das Ueberleben des Versuchstieres oder sein innerhalb 24 Stunden erfolgter Tod (Marx[34]).

Allerdings zeigten auch normale Sera von Menschen (die nicht an Typhus gelitten haben) und Tieren in großen Dosen im Pfeifferschen Versuch eine geringe Einwirkung auf Typhusbacillen, doch wird diese Wirkung selten bei Verwendung von Serumdosen unter 0,05 beobachtet; außerdem ist diese Wirkung normaler Sera keine spezifische, da sie sich in gleicher Weise gegenüber Typhusbacillen wie gegenüber anderen Bakterien äußert.

Im Gegensatz hierzu ist die bakterienlösende Kraft des hochwertigen Typhusimmunserums gegenüber virulenten Typhusbacillen bereits bei Verwendung geringster Serummengen, 1 mg und weniger, zu konstatieren, während dasselbe Serum anderen Bakterienarten gegenüber sich nicht anders verhält wie normales Serum der betreffenden Tierart. Seine Wirkung ist also außerhalb der Wirkungszone des normalen Serums eine streng spezifische. Deshalb ist es auch notwendig, bei Anstellung des Pfeifferschen Versuchs stets auch die Wirkung normalen Serums auf den zum Versuch verwandten Typhusstamm zu prüfen und einen Kontrollversuch mit normalem Serum von derselben Tierart anzusetzen, von welcher das Immunserum stammt; hierbei soll die Menge des Normalserums etwa das Zehnfache derjenigen des Immunserums, in der Regel aber weniger als 0,05 betragen. Ein drittes Meerschweinchen (2. Kontrolltier) erhält $^1/_4$ Oese der betreffenden Kultur aufgeschwemmt in 1 ccm Bouillon zur Prüfung der Virulenz der zum Versuch verwandten Kultur. Die Kontrolltiere müssen, wenn der Pfeiffersche Versuch Beweiskraft haben soll, innerhalb 20 Stunden verendet sein.

Diese Angaben von Pfeiffer & Kolle erfuhren alsbald eine Bestätigung durch die Untersuchungen von Löffler & Abel[35], sowie einer großen Anzahl anderer Forscher.

In vitro zeigte das Immunserum seine bakterizide Kraft nur in geringem Maße und nur bei Verwendung ganz frischen Serums und sehr geringer Bakterienmengen (Pfeiffer[33]). Wie Emmerich & Löw[36] und Walker[37] später berichteten, soll Anaërobiose die Bakteriolyse fördern. Walker fand, daß Immunsera, wie auch normale Sera vom Meerschweinchen unter Luftabschluß Typhusbacillen im Reagenzglase energisch auflösten, während bei Sauerstoffgegenwart die Bakteriolyse nicht eintrat. Systematische Versuche über die Bakterizidie des Blutserums in vitro ließ zuerst Flügge[38] anstellen. Dabei fand Nuttall[39] als erster, daß die bakteriolytischen Eigenschaften des Serums durch Erhitzung auf 56° zerstört werden.

Fränkel & Sobernheim[40] hatten weiterhin gezeigt, daß man dem Immunserum die Fähigkeit, in vitro bakterizid zu wirken, gänzlich nehmen kann, wenn man es auf 70° erhitzt, daß jedoch ein solches Serum dennoch Tiere bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion gegen die Infektion mit dem homologen Mikroben schützt. Metschnikoff[41], Bordet[42], sowie Gruber & Durham[43] fanden, daß ein durch 1-stündiges Erhitzen auf 55° inaktiviertes

Immunserum in vitro wieder wirksam gemacht werden kann, dadurch, daß man ihm frisches Peritonealexsudat oder Blutserum eines normalen Tieres zusetzt.

Diese Erscheinung haben NEISSER & WECHSBERG[44] benutzt, um das Phänomen der Komplementablenkung, das unter anderen auch PFEIFFER, sowie LÖFFLER & ABEL bei ihren Tierversuchen beobachtet hatten, zu studieren (siehe Kapitel „Bakterizide Sera").

Zum Studium bakterizider Kräfte eines Immunserums für klinische Zwecke hat zuerst A. E. WRIGHT[45] eine sehr brauchbare Methode angegeben, deren genaue Ausführung allerdings besondere Unterweisung und Uebung voraussetzt. Sie besteht darin, daß gleiche Mengen Serum oder Serumverdünnung und verflüssigte Typhus-Gelatinekultur mit einer kalibrierten Kapillarpipette abgemessen, in den Hals einer zweiten, rechtwinklig umgebogenen Kapillarpipette ausgespritzt, darin sorgfältig gemischt und 2—3 Tage bei 22° kultiviert werden. Die Zählung der Kolonien erfolgt innerhalb der in Kanadabalsam oder Zedernöl eingebetteten Kapillarröhrchen.

Eine größere Verbreitung hat die später von STERN & KORTE[46] beschriebene Reagenzglasmethode gefunden, mit deren Hilfe die Verf. ein Verfahren zur Serumdiagnose des Typhus ausarbeiteten.

Sie fügen hierbei zu einer an sich unwirksamen Kombination von frischem (komplementhaltigem) normalem Kaninchenserum und Typhusbacillen fallende Mengen des zu prüfenden (durch $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 56° C inaktivierten) Serums hinzu und beobachten, bis zu welcher Verdünnung des zu prüfenden Serums eine bakterizide Wirkung nachweisbar ist.

Im einzelnen stellt sich die Ausführung des Versuchs folgendermaßen dar: Es werden zunächst fallende Verdünnungen des zu prüfenden Serums, das durch Erwärmen inaktiviert worden ist, mittels physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und je 1 ccm dieser Verdünnungen auf eine Reihe von Reagenzröhrchen gefüllt. In jedes dieser Röhrchen fügt man sodann 0,5 ccm einer mit Bouillon auf das 5000-fache verdünnten 24-stündigen Typhusbouillonkultur und danach 0,5 ccm des mittels Kochsalzlösung auf etwa das 10-fache verdünnten frischen normalen Kaninchenserums. Die so beschickten Röhrchen werden für 3—4 Stunden in den Brütofen gesetzt und alsdann zu Agarplatten ausgegossen.

Als Kontrollen dienen zwei Röhrchen, welche je 0,5 Typhusbouillonverdünnung + 1,5 Kochsalzlösung enthalten (Kontrolle I und II) sowie ein Röhrchen, welches 0,5 Typhusbouillonverdünnung + 0,5 der Verdünnung frischen normalen Serums + 1,0 Kochsalzlösung enthält (Kontrolle III). Außerdem müssen stets die beiden Sera auf Sterilität geprüft werden. Kontrolle I wird sofort, Kontrolle II und III wie die Serumröhrchen nach 3—4-stündigem Aufenthalt im Brütofen zu Agarplatten ausgegossen. Die Platten werden nach 12-stündigem Aufenthalt im Brütofen besichtigt und die Zahl der gewachsenen Kolonien abgeschätzt, da nur große Unterschiede entscheidend sind. Kontrolle I gibt die ursprünglich in jedem Röhrchen vorhandene Zahl der eingesäten Typhusbacillen, Kontrolle II ihre ohne Serumwirkung in 3—4 Stunden erfolgte Vermehrung, Kontrolle III die etwa durch das normale Serum ausgeübte bakterizide Wirkung an. Diese letztere dient als Maßstab für die bakterizide Wirkung des zu prüfenden Serums. Diejenige stärkste Verdünnung dieses Serums, deren entsprechende Platte noch eine deutlich geringere Kolonienzahl aufweist, als die zu Kontrolle III gehörige Platte, bezeichnen STERN & KORTE als bakteriziden Titer des Serums.

So fanden STERN & KORTE bei 8 Tage lang und länger fiebernden Typhuskranken sowie bei Typhusrekonvaleszenten einen bakteriziden Titer des Serums von 1:1000 bis 1:4000000, während Gesunde oder an anderen Krankheiten leidende Kranke nur selten einen höheren Wert als 1:100 zeigten; in Ausnahmefällen erreichte aber auch bei Gesunden der bakterizide Titer des Serums den Wert 1:1000. STERN & KORTE haben ihre Methode an einer großen Zahl von Seris von Typhuskranken und -rekonvaleszenten zur Stellung der Diagnose verwandt und erblicken in ihr eine wertvolle Ergänzung der GRUBER-WIDALschen Reaktion, da sich die Wirksamkeit der bakteriziden Kräfte solcher Sera bei ihren Untersuchungen als erheblich stärker erwies als die der in denselben Seris enthaltenen Agglutinine.

Bei der Nachprüfung dieser Methode fanden aber Toepfer & Jaffé[47], ebenso wie Laubenheimer[48] und Ulrichs[49], daß zwischen der bakteriziden Reaktion in vitro und in vivo kein Parallelismus besteht, im Pfeifferschen Versuch gaben Typhusrekonvaleszenten und gegen Typhus geimpfte Personen, im Reagenzglas aber Typhuskranke den größten Ausschlag. Aus diesem Grunde kommen die Verff. zu einer Ablehnung der Töpfer-Jafféschen Versuchsanordnung. Neuerdings nimmt aber Marmann[50], und wohl mit Recht, eine vermittelnde Stellung ein, indem er empfiehlt, den bakteriziden Reagenzglasversuch für solche Fälle heranzuziehen, in denen der gewöhnliche Agglutinationsversuch im Stich läßt oder zweifelhaft ausfällt.

Wir selbst bevorzugen, besonders zum Studium der Vorgänge im Blutserum von Menschen, die mit Typhusbacillen geimpft sind, die Wrightsche Versuchsanordnung zur Bestimmung des bakteriolytischen Titers, da sie mit ganz minimalen Blutmengen auskommt und deswegen eine unbegrenzt häufige Wiederholung an ein und derselben Person zuläßt.

Auch Shiga[51] hat sich des Nachweises bakterizider Kräfte des Typhusimmunserums im Reagenzglase zur Prüfung des durch künstliche Immunisierung erreichten Immunitätsgrades bedient.

II. Agglutinine.

a) Geschichte.

Bei den Untersuchungen über die bakterizide Wirkung des Typhusimmunserums beobachteten Gruber & Durham[52] weiterhin, daß die mit dem Serum bzw. seinen Verdünnungen im Reagenzglase gemischten Typhusbacillen zusammenklumpten und ihre Beweglichkeit einbüßten. Sie glaubten, daß das Immunserum Stoffe enthielte, welche ein Klebrigwerden der Bakterienhülle hervorriefen und dadurch die Bacillen zur Zusammenballung, zur „Agglutination" brächten. Auch erkannten sie bereits, daß dieses Phänomen zur Differenzierung der Bakterien Verwendung finden könnte, ohne daß sie ihm jedoch eine besondere Spezifizität beimaßen.

Gleichzeitig mit Gruber & Durham hatten auch Pfeiffer & Kolle[54], [55], das Phänomen der Agglutination bei ihren Untersuchungen über die bakterizide Wirkung des Typhusimmunserums beobachtet. Sie legten jedoch dieser Erscheinung zunächst ebensowenig Wert bei wie Bordet, der sie bei seinen Untersuchungen über das Wachstum von Typhusbacillen in Typhusimmunserum ebenfalls wahrgenommen hatte. Pfeiffer & Kolle[55] legten den Hauptwert auf den Verlust der Beweglichkeit der Bacillen und sprachen von einer Paralysinwirkung ihres Serums. Die Frucht ihrer weiteren Forschungen war jedoch die Erkenntnis, daß es sich auch bei der agglutinierenden Wirkung des Immunserums um einen ganz spezifischen Vorgang handelte[56]. Sie sahen nämlich, daß die stärkeren Verdünnungen eines Typhusimmunserums nur echte Typhusbacillen agglutinierten, während sie anderen Bakterien, besonders den ständigen Konkurrenten des Typhusbacillus in den Faeces typhuskranker Menschen, das Bacterium coli, unbeeinflußt ließen.

Schon in ihren ersten Veröffentlichungen über das Agglutinationsphänomen erwähnen Gruber & Durham sowie Pfeiffer & Kolle, daß es sich auch im Serum von Typhusrekonvaleszenten ausgeprägt findet.

Die größte praktische Bedeutung erhielt aber das Phänomen der Agglutination durch die Entdeckung von Grünbaum[57] sowie Widal[58], daß auch das Serum von Typhuskranken, und zwar schon in einem ziemlich frühen Stadium der Krankheit, diese Reaktion gegenüber echten Typhusbacillen zeigt, während andere Bakterien durch solches Serum unbeeinflußt bleiben. Bereits anfangs des Jahres 1896 hatte Grünbaum in der Wiener Klinik Nothnagels mit Erfolg die agglutinierende Einwirkung des Serums einiger Typhuskranker auf Typhusbacillen zur Diagnose der Krankheit angewandt, hatte damals aber auf eine Veröffentlichung seiner Entdeckung verzichtet, weil ihm das von ihm beobachtete Krankenmaterial noch zu gering erschien.

Im Juni 1896 machte dann Widal die Mitteilung, daß es ihm gelungen sei, schon in einem sehr frühen Stadium der Krankheit, in der 1. und 2. Krankheitswoche, in dem Blutserum von Typhuskranken agglutinierende Eigen-

schaften nachzuweisen. Widal war bei seinen Versuchen so vorgegangen, daß er zu 20-stündigen Typhusbouillonkulturen das vom Blutkuchen befreite Serum der Typhuskranken im Verhältnis von 1 Teil Serum zu 10 Teilen Kultur hinzumischte. Er beobachtete dann, daß in den Röhrchen, welchen das Serum von Typhuskranken zugesetzt worden war, in 3—24 Stunden die Bacillen zusammengeballt und zu Boden gesunken waren, so daß die Bouillon in diesen Röhrchen klar erschien, während in den Kontrollröhrchen, welchen entweder kein Serum oder solches von Gesunden zugefügt war, die Bouillon auch nach dieser Zeit gleichmäßig getrübt blieb. Die zu diesen Versuchen nötigen Blutmengen verschaffte sich Widal durch Punktion der Cubitalvene mittels einer Pravazschen Spritze.

Zur Beschleunigung der Diagnose empfahl Widal den Eintritt des Phänomens unter dem Mikroskop zu beobachten. Er mischte zu diesem Zwecke 10 Tropfen der Typhusbouillon mit 1 Tropfen des Serums, fertigte von dieser Mischung einen hängenden Tropfen an und brachte diesen unter das Mikroskop. Mit dessen starker Vergrößerung (Oelimmersion) beobachtete er nun, daß die mit Typhusserum behandelten Typhusbacillen alsbald unbeweglich wurden und sich zusammenballten, während in mit normalem Serum angefertigten Kontrollpräparaten die Bacillen unbeeinflußt, frei beweglich und isoliert blieben. Da es zur Anstellung dieses Versuchs nur geringer Serummengen bedurfte, empfahl Widal, die hierzu nötige Blutmenge den Patienten durch Einstich in die Fingerkuppe zu entziehen, das so gewonnene Blut in einer kleinen Eprouvette gerinnen zu lassen, und das Serum auf diese Weise vom Blutkuchen zu trennen. Schon in seiner ersten Mitteilung wies Widal darauf hin, daß auch angetrocknetes Blut bzw. Serum die Reaktion gebe.

Diese ersten Untersuchungen hatte Widal an 22 Typhuskranken, 22 Rekonvaleszenten und 11 Personen angestellt, die den Typhus bereits längere Zeit zuvor überstanden hatten. Als Kontrollen dienten ihm 41 Gesunde. Während von den letzteren kein einziger einen positiven Ausfall der Reaktion gab, hatten von den Rekonvaleszenten nur 2 keine Reaktion; der eine von diesen war 8 Tage, der andere 24 Tage fieberfrei. Dagegen fiel die Reaktion bei allen Typhuskranken positiv aus, bei den meisten vom 7. oder 8. Krankheitstage ab, einmal bereits am 5. Tage nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome.

Wie nicht anders zu erwarten war, erregten diese Mitteilung Widals das lebhafteste Interesse der Kliniker und Bakteriologen und schon die nächsten Monate brachten eine ganze Reihe von Veröffentlichungen, welche eine Bestätigung der Angaben Widals, wenn auch mit gewissen Einschränkungen, enthielten.

b) Klinische Bewertung der Gruber-Widalschen Reaktion.

Schon die ersten Untersucher, die über die Widalsche Reaktion an einem größeren Krankenmaterial Beobachtungen anstellen konnten, Lichtheim [59] und Breuer [60], erwähnen, daß die Reaktion bei ausgesprochenen Typhen während der ganzen Dauer der Krankheit und auch im Rezidiv fehlen kann. Die gleiche Beobachtung machten Haushalter [61], Durham [62], Stern [63], Hippius [64], Siniew [65], Berghinz [66], Bormans [67], Bieberstein [58] (1 Fall unter 101 Typhen), Busch [69], späterhin Widal [70] selbst (1 Fall unter 177 Typhen) Kasel & Mann [71] (2 Fälle), Köhler [72] (1 Fall unter 98 Typhen) und Dombrowski [73]. Andererseits berichten einige Untersucher über ein relativ spätes Auftreten der Reaktion. So fand sie Leube einmal erst am 18. Krankheitstage, Köhler [74] fand sie in 2 Fällen am 15. Tage noch nicht, wohl aber am 22. bzw. am 40. Tage und ebenso Lentz [75] am 25. Krankheitstage noch nicht, dagegen am 32. Tage nachdem bei der Patientin am 25. Tage eine starke Darmblutung eingetreten war.

Maverick [76] berichtet über einen Fall, in dem nach dreimaliger Impfung mit abgetöteten Typhusbacillen die sonst regelmäßig beobachtete Widalsche Reaktion dauernd ausblieb. Das gleiche beobachtete Dévé [77] bei einem sonst typischen Fall von Abdominaltyphus. Auch Hösslin [78] hat verschiedene Typhusfälle, darunter

auch solche mit Nachweis der Erreger im Blut oder Stuhl, beschrieben, in denen die Gruber-Widalsche Probe negativ blieb.

Sind diese Fälle im allgemeinen auch Ausnahmen, so weisen sie doch darauf hin, daß ein negativer Ausfall der Widalschen Reaktion nicht diagnostisch gegen das Vorhandensein eines Typhus spricht.

Kayser[79] fand in einem Falle von Mischinfektion mit Typhusbacillen und Staphylokokken Fehlen der Widalschen Reaktion. Da bei experimenteller Infektion von Tieren mit Gemischen von Typhusbacillen und Staphylokokken bisweilen die Bildung von Typhusagglutininen im Blute der Versuchstiere nur sehr gering war, so empfiehlt Kayser, in solchen Fällen von Typhus ohne Widalsche Blutreaktion auf Mischinfektionen zu fahnden.

In der Regel tritt das Gruber-Widalsche Phänomen nach Angabe der meisten Untersucher am 7.—10. Tage nach Beginn der Krankheit in die Erscheinung, ja die Fälle sind gar nicht selten, in denen schon in den ersten Tagen der Krankheit die Widalsche Reaktion beobachtet worden ist, zu einer Zeit, in der die klinischen Erscheinungen noch so unsicher waren, daß nur dem positiven Ausfall der Reaktion die frühzeitige Diagnose der Krankheit zu danken war. So fand C. Fränkel[80] die Reaktion einmal am 2. Fiebertage; Weinberg[81] sah einmal am 4. und dreimal am 5. Krankheitstage positiven Widal, Köhler[72] fand die Reaktion einmal am 3. Tage nach Auftreten der ersten Erscheinungen. Lentz[82] fand bei einem vierjährigen Knaben am 5. Tage nach Auftreten der ersten Symptome eine makroskopisch positive Reaktion bei der Serumverdünnung von 1:500 sowie eine gleich starke Widalsche Reaktion bei einem jungen Mädchen, in dessen Familie vier Typhusfälle vorgekommen waren, während die genaueste Befragung und Untersuchung des blühend gesund aussehenden Mädchens nicht den geringsten Anhaltspunkt für eine bestehende oder überstandene Typhuserkrankung ergab. In diesem wie auch in dem zuerst erwähnten Falle ließ der Nachweis von Typhusbacillen in den Stuhlgängen der betreffenden Individuen keinen Zweifel über den Zusammenhang der Blutreaktion mit der tatsächlich erfolgten Infektion aufkommen.

Ebenso wechselnd, wie das Agglutinationsphänomen im Blutserum auftritt, ebenso regellos verschwindet es auch wieder aus ihm. Die höchsten Werte erreicht die Agglutinationskraft des Blutserums gewöhnlich in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz; Agglutinationswerte des Serums von 1:1000, ja 1:2000 (bei makroskopischer Beurteilung des Phänomens) sind in dieser Zeit nichts Seltenes. Förster[83] fand den Wert 1:5000 und Jürgens[84] will sogar einmal den Titer 1:15000 (allerdings mikroskopisch) beobachtet haben. Gentz fand unter mehr als tausend Widalschen Reaktionen als höchsten Wert einmal den Titer 1:5000 (bei makroskopischer Beobachtung).

Auf solcher Höhe hält sich der Agglutinationswert des Serums jedoch nur kurze Zeit und sinkt dann ziemlich schnell ab. Ausnahmsweise kann dieses Sinken schon während der Fieberperiode der Krankheit eintreten (Widal[58], Köhler[72]). In der Regel geht es in den ersten Monaten nach der Entfieberung vor sich, teils ganz allmählich, teils recht schnell. Lentz[82] beobachtete einmal bei einem Typhusrekonvaleszenten innerhalb 14 Tagen von der 6.—8. Woche nach der Entfieberung ein Herabgehen des Agglutinationstiters seines

Serums von 1:1000 bis auf 1:50. Doch kommt es vor, daß sich das Agglutinationsvermögen des Serums in der Verdünnung 1:50 und höher, noch monate- und jahrelang erhält. So fand Köhler[72] bei seinen Patienten Agglutinationswerte von 1:160 bis zu 8 Monaten, von 1:80 bis zu 1½ Jahren erhalten. Fränkel[80] fand noch 3½ Jahre nach überstandenem Typhus den Agglutinationswert 1:50. Eine gleich hohe Agglutinationswirkung des Serums (makroskopisch beobachtet) fand Lentz bei zwei Frauen, die 7½ bzw. 11 Jahre zuvor, wie die Aerzte, welche die Frauen seinerzeit behandelt hatten, noch bestätigen konnten, gleichzeitig mit anderen Familienmitgliedern an klinisch sicheren Typhen gelitten hatten.

In zweiter Linie richteten sich die Einwände gegen die Beweiskraft, die Spezifizität der Reaktion. Widal hatte die Agglutinationswirkung eines Krankenserums in der Verdünnung 1:10 als beweisend für Typhus angesehen. Gruber[85] hatte dagegen schon bei seiner ersten Publikation über die Agglutination darauf hingewiesen, daß auch normales menschliches Serum in stärkerer Konzentration Typhusbacillen zu agglutinieren imstande sei. Ebenso machten Grünbaum[86] und Stern[87] darauf aufmerksam, daß auch das Serum von Gesunden oder nicht an Typhus leidenden Kranken diese Erscheinungen zeigen kann. Ihnen schlossen sich eine ganze Reihe von Autoren an, unter ihnen du Mesnil de Rochemont[88], Levy[89], Meunier[90], Haedke[91], Kasel & Mann[71], Sklower[92], Kolle[93], Kühnau[94], Förster[83], van Oordt[95], Köhler[71] und Dombrowski[73]. Kasel & Mann sahen bei 2 Fällen von croupöser Pneumonie Agglutination von Typhusbacillen in Verdünnungen des Serums von 1:50. Sklower und Förster fanden bei Gesunden Agglutination bis 1:40, van Oordt denselben Wert bei einem Patienten mit Meningitis.

In neuerer Zeit haben Becker & Ruhland[97] über einen Fall von epidemischer Genickstarre berichtet, bei welchem das Serum des Patienten Typhusbacillen noch in einer Verdünnung von 1:100 agglutinierte; Wilson[96] fand unter 21 Fällen von Genickstarre 7mal positive Agglutination für Typhusbacillen (bis 1:400) und 31 Fällen von Flecktyphus 18mal positiven Widal (1:50 bis 1:200). Eine Bestätigung dieser eigenartigen Befunde liegt jedoch bis jetzt nicht vor.

Auch bei Tuberkulose ist verschiedentlich positive Agglutination für Typhusbacillen beobachtet worden. Markuse[101] teilt einen Fall von Miliartuberkulose mit, in dem die Widalsche Reaktion 1:100 positiv ausfiel. Krencker[102] fand bei 8 von 28 an Tuberkulose leidenden Patienten eine Agglutinationskraft des Serums von 1:100. Roth[103] beschreibt ähnliche Fälle und wir müssen ihm wohl Recht geben, wenn er diese Erscheinung auf eine Mischinfektion mit Typhusbacillen oder auf einen früher überstandenen Typhus zurückführt. Daß eine solche Mischinfektion nicht zu selten ist, zeigt die Arbeit von Busse[104], der bei mehreren Fällen von Tuberkulose Typhusbacillen im Blut nachweisen konnte. Krencker konnte durch Wiederholung der Serumprüfung bei seinen Patienten feststellen, daß die Agglutininbildung für Typhusbacillen erst im Laufe der Tuberkulose entstand.

Grünbaum[98] und Köhler[99] heben hervor, daß besonders bei Ikterischen der Agglutinationswert des Blutserums gegenüber Typhusbacillen bisweilen gesteigert ist, doch nicht über 1:40 (Köhler). Eckardt[100] will bei Ikterischen bisweilen noch in der Serumverdünnung 1:100 Agglutination von Typhusbacillen beobachtet haben.

Auch Zupnik[105] fand in 4 Fällen von Weilscher Krankheit positive Widalsche Reaktion, sieht jedoch in diesem Umstand im Gegensatz zu Eckardt keinen Beweis für die Identität der Weilschen Krankheit mit dem Typhus abdominalis.

Kentzler[106] konnte dagegen bei 21 Ikterischen in keinem Falle spezifische Agglutinine für Typhusbacillen finden.

Bei den nahen Beziehungen, die nach den Untersuchungen Forsters[109] und seiner Schüler zwischen Typhus und Erkrankungen der Gallenwege bestehen, muß man auch in derartigen Fällen annehmen, daß der positiven Agglutination für Typhusbacillen eine Invasion des Organismus durch diese Bakterien vorausgegangen ist.

Bei Infektionen mit Gärtnerbacillen fand Liefmann[107] unter einigen fünfzig Personen drei, deren Serum auch Typhusbacillen, und zwar höher als die Gärtnerbacillen agglutinierte. de Nobele[116] hatte schon früher die gleiche Beobachtung gemacht und Rimpau[108] konnte verhältnismäßig häufig eine hohe Agglutination für Typhusbacillen bei Infektionen mit Bac. enter. Gärtner feststellen.

Auf die agglutinatorische Beeinflussung von Typhusbacillen durch das Blutserum Paratyphuskranker werden wir bei Besprechung der Differentialdiagnose zwischen Typhus und Paratyphus auf Grund der Gruber-Widalschen Reaktion noch näher eingehen.

Auf Grund der angeführten Beobachtungen hat man die Grenze der Serumverdünnungen, welche notwendig sind, um schon für Typhus diagnostisch beweisend zu sein, immer weiter hinausgerückt, als dies Widal ursprünglich angegeben hatte.

So schlagen als untere Grenze Grünbaum[86] die Verdünnung 1:32, Stern[87] und Kolle[93] 1:30, Fränkel[80] und Köhler[74] 1:50, Bruns & Kayser[110] 1:75 vor.

In der Dienstanweisung[111] für die zur Typhusbekämpfung eingerichteten Untersuchungsämter wurde eine Serumverdünnung von 1:100 als erforderlich angesehen, ein Vorgehen, das sich in einer langen Reihe von Jahren durchaus bewährt hat und seitdem wohl auch allgemein üblich geworden ist. Wir selbst pflegen außerdem noch immer eine Serumverdünnung von 1:200 anzusetzen und haben sie bei vorliegendem Typhus fast ausnahmslos positiv gefunden.

Viel schwerer als die Beobachtung, daß das Serum normaler Menschen oder wenigstens nicht an Typhus leidender Kranker Typhusbacillen bisweilen in schwächeren Verdünnungen zu agglutinieren vermochte, wog die Beobachtung, daß das Serum von Typhuskranken oft in den obengenannten Verdünnungen auch auf andere, vom Typhusbacillus differente Bakterien agglutinierend wirkte. So teilten bald nach Widals erster Veröffentlichung Achard & Bensaude[112], sowie Gilbert & Fournier[113] mit, daß der Nocardsche Bacillus der Papageienkrankheit durch Typhusserum agglutiniert werde, eine Tatsache, die auch Widal bestätigte. Weiterhin fand sich eine agglutinierende Einwirkung von Typhusserum auf den Bacillus enteritidis Gärtner (Durham[115], de Nobele[116]) und auf den Bacillus faecalis alcaligenes (Petruschky[117]). Aber auch hier war die Einwirkung auf den Typhusbacillus stets weitaus energischer als auf den anderen Mikroorganismus. Nur in einem Falle fand de Nobele, daß ein Bacillus der Fleischvergiftung von einem Typhusserum ein wenig höher agglutiniert wurde als der Typhusbacillus. v. Drigalski[118] hat bei einer großen Anzahl von Untersuchungen, welche er bei vereinzelt und epidemisch aufgetretenen Fällen von Fleischvergiftungen anzustellen Gelegenheit hatte, niemals eine störende Mitagglutination der Bakterien der Fleischvergiftung mit Typhusserum oder umgekehrt beobachtet, so daß er die Gefahr einer Verwechselung dieser Krankheiten auf Grund der Serumreaktion für sehr gering hält. Im gleichen Sinne äußert sich Fischer[119] bezüglich der Mitagglutination der Gärtnerschen Bakterien der Fleischvergiftung durch Paratyphusserum.

Im Gegensatz dazu fand Rimpau[120] bei Typhuskranken so häufig eine Mitagglutination für Gärtner-Bacillen, daß er bei serologisch zweifelhaften Typhusfällen unter bestimmten Bedingungen eine Mitagglutination von Gärtner-Bacillen als beweisend für Typhus anzusehen geneigt ist. Eine Bestätigung haben diese Befunde durch die sehr ausführliche Arbeit von Rehberg[121] gefunden.

Nach Conradi[122] gehört es nicht zu den Seltenheiten, daß Colibacillen aus Entleerungen von Typhuskranken und Typhusrekonvaleszenten durch ein Typhus-

immunserum hochagglutiniert werden, jedoch verlieren solche Stämme nach LENTZ[123] bei weiterer Fortzüchtung in der Regel bald die Fähigkeit, sich in Typhusserum zusammenzuballen. KUHN & WOITHE[124] haben über ganz ähnliche, atypische Agglutinationen bei Ruhrkranken eingehend berichtet.

Endlich hat FROST[125] aus Wasser eine Pseudomonas isoliert, die ebenfalls von dem Serum Typhuskranker agglutiniert wurde.

Auf die Agglutination der Paratyphusbacillen durch das Serum Typhuskranker werden wir noch zurückkommen.

Neben dem bisher erörterten Fehlen der GRUBER-WIDALschen Reaktion bei Typhus oder ihrer Ausdehnung auf andere Mikroorganismen und neben der Beobachtung, daß gelegentlich auch bei anderen Krankheiten Typhusbacillen durch das Serum der Patienten agglutiniert werden können, war es hauptsächlich die Einwirkung des Blutserums von Typhösen auf die zur engeren Familie des Bact. coli gehörigen Mikroorganismen, welche gegen die Beweiskraft der GRUBER-WIDALschen Reaktion verwertet worden ist.

Die Zahl der Arbeiten, welche sich mit der Agglutination des Bacterium coli durch das Serum Typhöser beschäftigen, ist ungeheuer groß, eine Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse dieser Veröffentlichungen bringt KÖHLER[99] in seiner ausführlichen Arbeit über das Agglutinationsphänomen.

Neuerdings hat ED. MÜLLER[126] diese Frage selbständig bearbeitet. KÖHLER zieht auch mit BIEBERSTEIN[127] den einzig richtigen Schluß aus der großen Zahl sich widersprechender Meinungen, nämlich den, daß das Serum eines Typhösen oder Typhusrekonvaleszenten nicht zur Identifizierung oder Differenzierung von Bakterien verwandt werden darf.

Die Differentialdiagnose zwischen Typhus und Paratyphus auf Grund der GRUBER-WIDALschen Reaktion erfordert eine besonders eingehende Besprechung, weil dieser Verwandte des Typhusbacillus nicht nur in seinen klinischen Aeußerungen, sondern auch serodiagnostisch dem Typhusbacillus ganz besonders nahesteht.

KURTH[128] sagt bei der Beschreibung seines Bacillus Bremensis febris gastricae, daß weder dieser durch das Serum von Typhuskranken noch umgekehrt Typhusbacillen durch das Serum von an Febris gastrica Leidenden irgendwie nennenswert agglutiniert würden. HÜNERMANN[129] dagegen erwähnt gelegentlich der Beschreibung des Saarbrücker Stäbchens, welches, wie der KURTHsche Bacillus, mit dem Paratyphusbacillus B von SCHOTTMÜLLER identisch ist, daß das Blutserum seiner Patienten neben einer starken Agglutinationsreaktion (1:1000 und höher) gegenüber dem krankmachenden Bakterium zu 42 Proz. auch eine schwächere Reaktion (1:100) gegenüber dem Typhusbacillus gezeigt habe. Den gleichen Befund beschreiben CONRADI, v. DRIGALSKI & JÜRGENS[130], sie fanden bei fünf ihrer Paratyphuskranken zum Teil schon in einem frühen Stadium der Krankheit eine Mitagglutination der Typhusbacillen durch Verdünnungen des Serums der Kranken von 1:100, in einem Falle sogar von 1:500. Ueber eine ähnliche Beobachtung bei Seris von Paratyphuskranken berichten SION & NEGEL[131], hier wurden Typhusbacillen noch in Serumverdünnungen von 1:50 mitagglutiniert. FISCHER[119] sah dagegen, wie KURTH, keine erhebliche Beeinflussung der Typhusbacillen durch das Serum von Paratyphuskranken und -rekonvaleszenten.

DE FEYFER & KAYSER[132] beobachteten bei Gelegenheit einer Paratyphusendemie in Eibergen in Holland einen Kranken, dessen Blutserum sowohl Paratyphusbacillen als auch Typhusbacillen gleich hoch agglutinierte. Da das Blutserum nach dem Ausschütteln mit der einen Bakterienart seinen Titer gegenüber der anderen vollständig bewahrte, so glaubten sich DE FEYFER & KAYSER nach dem Vorgange CASTELLANIS[133] zu dem Schlusse berechtigt, daß in diesem Falle eine Mischinfektion mit Typhus- und Paratyphusbacillen vorlag, obwohl sie den bakteriologischen Nachweis der beiden Bakterienarten in den Dejektionen oder im Blute des Patienten nicht erbringen konnten.

Bruns & Kayser[110] machten ferner die Beobachtung, daß in dem Serum typhusimmunisierter Tiere auch die Agglutinationskraft gegenüber Paratyphusbacillen und umgekehrt in dem Serum paratyphusimmuner Tiere die Agglutinationskraft auch gegen Typhusbacillen gesteigert sei. Stets aber erwies sich der Titer der Sera dem homologen Bakterium gegenüber beträchtlich höher als gegenüber dem heterologen Stamm. Jürgens[84] hat dagegen an dem großen Typhuskrankenmaterial, welches ihm als Mitglied der Kommission zur Bekämpfung des Typhus im Regierungsbezirk Trier zur Verfügung stand, die Beobachtung gemacht, daß in nicht ganz seltenen Fällen bei bakteriologisch einwandfreien Typhusfällen neben einer positiven Gruber-Widalschen Reaktion eine Agglutinationswirkung des Blutserums auf Paratyphusbacillen bestand, welche bisweilen sogar stärker war als die Reaktion gegen Typhusbacillen, und daß umgekehrt in dem Serum einiger Paratyphuskranker neben einer starken Paratyphusreaktion eine erhebliche Typhusreaktion vorhanden war. Eine Bestätigung dieser Angaben von Jürgenss bringen Stern[134] und Korte[135] auf Grund ihrer Beobachtungen an Typhuskranken der Breslauer Klinik, sowie v. Drigalski[136] aus der Saarbrückener Untersuchungsanstalt. Auch Lentz[137] konnte über die gleiche Beobachtung an einer Anzahl von Seris von Typhus- und Paratyphuskranken berichten. Grünberg & Rolly[139] fanden, allerdings mit einer Technik, die von Kutscher[140] beanstandet wird, bei 70 Proz. ihrer Typhuskranken eine Mitagglutination für Paratyphusbacillen, in 35 Proz. der Fälle soll diese Mitagglutination sogar stärker gewesen sein, als die Einwirkung auf Typhusbacillen. Auch Korte & Sternberg[141] halten die von Grünberg & Rolly benutzte Untersuchungsmethode nicht für zuverlässig und konnten ebensowenig wie Manteufel[142] und Kutscher[140] bei Hunderten von Typhuskranken für den Paratyphusbacillus eine stärkere Beeinflussung nachweisen als für den Typhusbacillus.

Wir selbst haben an dem großen Material der Typhusbekämpfung wiederholt eine Mitagglutination von Paratyphusbacillen durch das Serum Typhuskranker beobachtet. Bei ausgebildeter Agglutininbildung (Titer 1:200) sprach die höhere Agglutination von Typhusbacillen stets für Typhus; nur im Beginn der Agglutininbildung (1:50) konnten wir bei Typhuskranken ausnahmsweise für Paratyphusbacillen eine stärkere Agglutination feststellen, als für Typhusbacillen. Demnach scheint dieser Befund einer die sichere Diagnosenstellung beeinträchtigenden Doppelreaktion im Verhältnis zu dem einer ganz eindeutigen Einwirkung von Typhus- oder Paratyphusseris auf den der vorliegenden Erkrankung homologen Mikroben allein ein seltener zu sein.

Um auch in diesen Fällen mit zweifacher Agglutinationswirkung auf Grund der Serumreaktion zu einer Entscheidung über den tatsächlichen Infektionserreger zu kommen, schlagen Jürgens[84], de Feyfer & Kayser[132], R. Stern[134] und Korte[135] nach dem Vorgange A. Castellanis[133] vor, mit einer der beiden Bakterienarten das in Frage stehende Serum abzusättigen und nun nach Abzentrifugieren der eingesäten Bakterien das Serum gegen die andere Bakterienart zu prüfen. Es soll nämlich bei der Behandlung solchen Serums mit dem wirklichen Infektionserreger außer dem für diesen spezifischen (Haupt-)Agglutinin auch das die Agglutination des bei der Infektion nicht beteiligten Mikroben veranlassende (Neben-)Agglutinin mit entfernt werden; eine Absättigung mit dem letzteren Parasiten dagegen soll nur das Nebenagglutinin aus dem Serum entfernen, während das Hauptagglutinin unverändert darin bleibt. Dieser Ansicht steht jedoch die von Posselt & v. Sagasser[138] gegenüber, welche bei derartigen Absättigungsversuchen, die sie an künstlichen Immunseris mit Typhus-, Cholera-, Coli- und Dysenteriebacillen vornahmen, feststellen konnten, daß nach Absättigung eines Immunserums mit dem homologen Bakterium zwar das Hauptagglutinin entfernt werden konnte, die Nebenagglutinine jedoch nicht nur keine Verringerung zu erfahren brauchten, sondern unverändert bleiben oder sogar eine nicht unerhebliche Steigerung erfahren konnten, ebenso wie durch Absättigen der Nebenagglutinine bisweilen eine Verstärkung des Hauptagglutinins eintrat.

Im Gegensatz dazu hat Verf.[143] die Brauchbarkeit der Castellanischen Absättigungsmethode zur Unterscheidung von Haupt- und

Nebenagglutininen, sowohl an Patientenseris als auch an Tierseris durchweg bestätigt gefunden, Voraussetzung bleibt allerdings, daß hohe Serumverdünnungen mit sehr großen Bakterienmengen wiederholt behandelt werden. Auch AMATO[144] kommt in einer sehr ausführlichen Arbeit zu dem Schluß, daß man durch die Methode der Absättigung mit ziemlicher Sicherheit bei einer zweifelhaften typhösen Infektion feststellen kann, welches der wirkliche Erreger der Infektion ist. Die über diesen Punkt entstandenen Meinungsverschiedenheiten dürften zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß Mischinfektionen von Typhus und Paratyphus durchaus nicht zu den Seltenheiten gehören, wie unter anderem aus den Veröffentlichungen von GAEHTGENS[145], FORNET[146], PORT[147] und POPP[148] hervorgeht.

Außer im Blutserum sind die Typhusagglutinine vor allem im Colostrum und in der Milch typhusimmuner Frauen und Tiere gefunden worden (ACHARD[149], WIDAL & SICARD[150], KASEL & MANN[71], REMLINGER[151], THIERCELIN & LENOBLE[152], CASTAIGNE[153], SCHUMACHER[154], MAHRT[155], STÄUBLI[156]), ferner in der Peritoneal-, Pleura- und Pericardialflüssigkeit, in der Flüssigkeit von Zugpflasterblasen, sowie im Urin (WIDAL & SICARD[150]). GAEHTGENS[157] konnte dagegen im Blutserum eines vier Monate alten Fötus keine Agglutinine nachweisen, obwohl bei der Mutter die GRUBER-WIDALsche Probe stark positiv (1:200) ausfiel

STÄUBLI[156] fand im Urin, der Galle, im Tränensekret, Speichel und Fruchtwasser bei gleichzeitig vorhandener hoher Serumreaktion nur geringe Agglutininmengen, dagegen in der Milch ganz bedeutende Mengen, die oft den Gehalt des Blutserums an Agglutininen ganz erheblich übertrafen. Wir werden auf diesen letzten Punkt im Abschnitt: Vererbung der Typhusimmunität zurückzukommen haben.

Eine praktische Bedeutung haben all diese Beobachtungen bisher nicht gefunden, dagegen verdient hervorgehoben zu werden, daß neben den Choleraagglutininen hauptsächlich die Typhusagglutinine zum Studium über die Verbreitung, das Wesen, und den Aufbau der Agglutinine, sowie über den Vorgang der Agglutination gedient haben. Wegen der diesbezüglichen Arbeiten von EHRLICH und seiner Schule, EISENBERG & VOLK, BAIL, WASSERMANN, JOOS, LÖWIT, GAEHTGENS u. a. muß deshalb auf das Kapitel „Agglutination“ verwiesen werden.

Der Ausfall der GRUBER-WIDALschen Reaktion erfordert also nach den obigen Ausführungen eingehende kritische Würdigung, wenn er mit Nutzen für die Diagnose verwertet werden soll. Es wäre verfehlt, die GRUBER-WIDALsche Reaktion diagnostisch ganz zu verwerfen, ebenso unzweckmäßig ist es aber auch, eine Diagnose von dem Ausfall der GRUBER-WIDALschen Probe allein abhängig zu machen. Aber beide Ansichten haben leider noch immer ihre zahlreichen Anhänger. Wir möchten STERN[134] beipflichten, der in einer seiner wertvollen Arbeiten auf diesem Gebiet den Satz aufstellt, daß die GRUBER-WIDALsche Reaktion bei der Typhusdiagnose keine größere Beweiskraft hat, als die übrigen als sogenannte Kardinalsymptome bekannten klinischen Zeichen des Typhus, von denen eben kein einziges für sich allein die Diagnose „Typhus“ sichern kann.

Die auf Grund vielfacher Beobachtungen im Laufe der Zeit notwendig gewordenen Einschränkungen bei der klinischen Bewertung der GRUBER-WIDALschen Reaktion sind mehr als ausgeglichen worden durch die an anderer Stelle besprochene Feststellung, daß es während der ersten Krankheitswochen mit Hilfe der Blutkultur in Galle fast bei 100 Proz. der Typhuskranken gelingt, Typhusbacillen zu züchten und durch die von uns[144, 145] gefundene Tatsache, daß die Blutgerinnung Typhusbacillen nicht abtötet, sondern daß die Erreger des Abdominaltyphus auch in dem bei Anstellung der GRUBER-WIDALschen Reaktion

bis dahin als wertlos fortgeworfenen Blutkuchen noch häufig genug mittels Kultur in sterilisierter Rindergalle nachweisbar bleiben.

Ferner wird es sich in jedem Falle von Typhusverdacht empfehlen, die Gruber-Widalsche Reaktion so frühzeitig als möglich anzustellen, da bei ihrer späteren Wiederholung etwaige Aenderungen des Agglutinationstiters diagnostisch von der größten Bedeutung sind.

Eine prognostische Bedeutung für den Verlauf und den Ausgang der Erkrankung kommt der Widalschen Reaktion nach unseren heutigen Kenntnissen nicht zu, da sie einerseits in leichten, gutartig verlaufenden Fällen fehlen, andererseits in schweren, tödlich verlaufenden bis zum Ende unverändert bestehen (Förster[83], Thiercelin & Lenoble[152], Stern[63]) und auch im Blute der Typhusleichen nachgewiesen werden kann (Stern[160]). Ob eine Beobachtung Troussaints[161] einmal prognostische Verwertung wird finden können, scheint zweifelhaft. Troussaint beobachtete nämlich, daß Typhusbacillen, welche er aus dem Blute solcher Typhuskranker züchtete, die später der Krankheit erlagen, von dem Serum der Patienten, von denen sie stammten, nicht agglutiniert, während Laboratoriumsstämme von diesem gut agglutiniert wurden, daß dagegen zwei Typhusstämme, welche aus dem Blute von später geheilten Patienten gezüchtet waren, von dem Serum dieser Patienten ebensogut agglutiniert wurden wie Laboratoriumsstämme. Eine Bestätigung haben diese Angaben bisher nicht gefunden.

c) Identifizierung von Typhusbacillen mittels der Agglutination.

Leistet die Agglutinationsreaktion somit für die Diagnose einer Typhuserkrankung vorzügliche Dienste, so ist sie andererseits für die Identifizierung verdächtiger Bakterien, welche morphologisch und kulturell alle Eigenschaften des Typhusbacillus zeigen, geradezu unentbehrlich geworden, um so mehr als auch avirulente Kulturen, mit denen die Anstellung des Pfeifferschen Versuches nicht mehr gelingt, mittels der Agglutination durch ein hochwertiges künstliches Immunserum als Typhusbacillen identifiziert werden können. Stets müssen hierbei Kontrollproben mit entsprechenden Verdünnungen von normalem Serum derselben Tierspecies, von welcher das Immunserum stammt, angesetzt werden, um auszuschließen, daß die im Immunserum beobachtete Agglutination etwa eine Wirkung des normalen Serums auf den zu prüfenden Bakterienstamm ist; eine zweite Kontrolle wird zweckmäßig mit der zur Verdünnung des Serums benutzten physiologischen Kochsalzlösung oder Bouillon angesetzt, um eine etwaige Agglutinationswirkung des Verdünnungsmittels bzw. eine Pseudoagglutination, welche durch spontanes Zusammenklumpen oder schlechte Verreibbarkeit der zu prüfenden Bakterien bedingt sein könnte, auszuschließen.

Vorbedingung für die Ausführung der Agglutination ist der Besitz eines möglichst hochwertigen, einwandfrei gewonnenen, künstlichen Immunserums, dessen Agglutinationtstiter mit Hilfe einer möglichst virulenten Typhuskultur bestimmt worden ist. Zur schnellen Orientierung behufs Auswahl verdächtiger Kolonien, besonders von solchen, die im Oberflächenausstrich auf Agarplatten gewachsen sind, hat sich die von v. Drigalski & Conradi[162] empfohlene orientierende Agglutination im hängenden Tropfen bz. auf dem Objektträger in einer schwachen Serumverdünnung, welche etwa dem 10—50-fachen des Serumtiters entspricht, bewährt. Hat man sich durch Beschicken eines hängenden Tropfens physiologischer Kochsalzlösung mit einer

Spur einer verdächtigen Kolonie davon überzeugt, daß letztere aus lebhaft beweglichen Kurzstäbchen besteht, so impft man weiterhin am einfachsten auf einem Objektträger einen Tropfen der erwähnten schwachen Serumverdünnung mit einer Spur der Kultur und beobachtet nun die eventuell eintretende Agglutination. Der Objektträger bietet den Vorteil, daß man eine größere Anzahl von orientierenden Agglutinationen nebeneinander vornehmen und in Zweifelsfällen in einfachster Weise den Tropfen sofort mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops untersuchen kann. Tritt die Agglutination prompt in wenigen Sekunden auf und erweist sich durch das schnelle Größerwerden der Bakterienhäufchen, die sich mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops wie lockere Schneeflocken präsentieren (s. die Fig. 1—3 auf S. 856 f.) als echte Agglutination, so legt man mit dem Rest der Kolonie zur weiteren Prüfung eine Schrägagarkultur an. Es ist nicht empfehlenswert, wie dies Bruns & Kayser[110] vorschlagen, auf Grund einer solchen Agglutination in einer schwachen Serumverdünnung (Bruns & Kayser empfehlen bei einem Titer eines Serums von 1:5000 die Verdünnung 1:100 zu nehmen) eine endgültige Diagnose zu stellen, da, wie wir noch sehen werden, hierbei Irrtümer unterlaufen können. Vielmehr muß in jedem Falle auf diese orientierende Agglutination außer einer Prüfung der fraglichen Kultur in den gebräuchlichsten zur Differentialdiagnose des Typhusbacillus empfohlenen Nährmedien die genaue Austitrierung der Kultur mit stärkeren Verdünnungen des Testserums folgen. Zu diesem Zwecke wird eine größere Reihe fallender Serumverdünnungen nach einer der noch zu beschreibenden Methoden mit der zu prüfenden Kultur beschickt; die Kulturserumgemische werden nach 1—2-stündigem Aufenthalte im Brütofen untersucht, um festzustellen, bis zu welcher Serumverdünnung noch die Agglutination erfolgt (Hetsch). Nur wenn diese annähernd dem Titer des Serums entspricht, darf die Agglutination als beweisend für Typhus angesehen werden (Pfeiffer & Kolle[163], Wassermann[164], Lipschütz[165]).

Kleine Unterschiede machen sich bei der Prüfung verschiedener Typhuskulturen mittels der Agglutination stets bemerkbar. So sind vollvirulente Typhusbacillen schwerer agglutinabel als avirulente (Kolle[93], Marx[34]), frisch aus dem Körper gezüchtete schwerer agglutinabel als längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete (Courmont[166], Bail[167] u. a.).

Von einigen Beobachtern wird aber auch berichtet, daß frisch aus dem menschlichen Körper gezüchtete Typhusbacillen vollständig unagglutinabel waren, jedoch nach mehrfachem Ueberimpfen auf künstliche Nährböden eine normale Agglutinabilität zeigten. So züchtete Rodet aus den Milzen dreier Typhusleichen, Mc. Weeney[168] aus der Galle eines an Typhus Verstorbenen Typhusbacillen, welche anfangs von spezifischem Immunserum nicht oder nur sehr schwach agglutiniert wurden, später jedoch nach längerer Fortzüchtung auf künstlichem Nährboden eine normale Agglutinabilität zeigten. Ueber ähnliche Befunde berichten Sacquépée[169], Rehus und Bancel. Auch Kirstein[170] berichtet, daß er des öfteren aus den Stühlen und Urinen Typhuskranker Typhusbacillen gezüchtet hätte, welche trotz charakteristischen kulturellen Verhaltens nicht von einem hochwertigen Typhusimmunserum agglutiniert wurden. Erst nach mehrfachem Ueberimpfen auf künstliche Nährböden erlangten sie eine normale Agglutinabilität.

Daß leicht und schwer agglutinable Typhusbacillen bei einem Individuum sich nebeneinander finden können, wurde mehrfach beobachtet. Nicolle & Trenel[171] fanden in der Milz eines an Typhus Verstorbenen, ebenso auch in der Gallenblase eines künstlich mit Typhusbacillen infizierten Meerschweinchens neben leichtagglutinablen Typhusbacillen auch schweragglutinable. Die weitere Untersuchung der beiden Arten lehrte, daß die leichtagglutinablen Bakterien lebhaft beweglich waren, während die schweragglutinable Varietät sich als unbeweglich erwies. Wenige Ueberimpfungen auf gewöhnlichen Agar bewirken, daß der anfangs schweragglutinable Stamm die normale Agglutinabilität erlangte. Genau den gleichen Befund hatten P. Th. Müller[158] bei Züchtung von Typhusbacillen aus der Milz einer Typhusleiche und Scheller[23] bei Stuhluntersuchungen. Ebenso gewann Stern[158] aus dem Blute eines Typhuskranken zwei Arten von Typhusbacillen, eine, die gut agglutiniert wurde, und eine andere, die nur schwer agglutinabel war.

Die bei manchen Typhusstämmen vorliegende Verminderung der Agglutinabilität findet auch in dem verspäteten Eintritt der Agglutination ihren Ausdruck. Scheller[173], Kutscher & Meinicke[174] und Korte & Sternberg[141] haben die auch von uns mehrfach beobachtete Tatsache mitgeteilt, daß einzelne Typhusstämme innerhalb 2 Stunden bei 37° zunächst wenig oder gar nicht durch Typhusimmunserum beeinflußt und erst innerhalb 24 Stunden maximal agglutiniert werden. Wie eine solche Herabsetzung der Agglutinabilität von frisch aus dem Körper isolierten Typhusbacillen zustande kommen kann, lehren uns Versuche von Bail[167], Walker[175], Hamburger[176], P. Th. Müller[172] und Kirstein[170].

Bail sah, daß Typhusbacillen, welche wenige Stunden im Meerschweinchenperitoneum verweilt hatten, durch ein sonst stark agglutinierendes Typhusimmunserum gar nicht oder nur sehr wenig beeinflußt wurden; er erklärt dieses Phänomen durch die Annahme, daß diese Bakterien im Tierkörper Vorstufen der Agglutinine, „Agglutinophore", welche zwar die haptophore aber nicht die zymophore Gruppe des fertigen Agglutinins besitzen, an sich gerissen und so ihre haptophoren Gruppen verstopft hätten. Weiterhin konnte er, wie auch Walker, Müller und Kirstein Herabsetzung der Agglutinabilität an Typhusbacillen nachweisen, welche in schwachen Verdünnungen von Typhusimmunserum gewachsen sind. Hamburger wies dasselbe an Choleravibrionen nach. Während Walker, Müller und Hamburger geneigt sind, in diesem Phänomen eine echte Immunisierung der Typhusbacillen bz. Choleravibrionen gegenüber der sie schädigenden Wirkung des Immunserums zu erblicken, wie dies Trommsdorff[177] und Cohn[178] auch für die Resistenz von in normalen Seris gewachsenen Typhusbacillen gegen die bakterizide Alexinwirkung von normalen und Immunseris annehmen, glauben Bail und Kirstein, daß es sich auch hier nur um eine Besetzung der haptophoren Gruppen mit Agglutinophoren (syn. Agglutinoiden) handelt, zumal sowohl sie als auch die anderen drei Autoren sich davon überzeugen konnten, daß diese Herabsetzung der Agglutinabilität sehr schnell verschwand, wenn die betreffenden Typhusstämme wieder auf gewöhnlichen Nährböden weitergezüchtet wurden; schon nach wenigen Uebertragungen, oft schon nach der ersten, war die normale Agglutinabilität solcher Stämme wiederhergestellt. Kirstein konnte dabei zeigen, daß nicht

alle untersuchten Typhusstämme bei diesen Versuchen sich gleich verhielten, bei einigen Stämmen gelang die Herabsetzung der Agglutinabilität überhaupt nicht. Wir würden also annehmen müssen, daß unter Umständen im Körper des kranken Menschen die in ihm vorhandenen Typhusbacillen Agglutinoide an sich reißen und gegebenenfalls so bei der Züchtung zur Entstehung schwer agglutinabler Typhuskulturen führen können.

Doch scheint noch eine andere Möglichkeit für die Entstehung schwer agglutinabler Typhuskulturen bei Züchtung von Typhusbacillen aus dem Körper zu bestehen. Nicolle & Trenel[171] fanden, daß normal bewegliche und gut agglutinable Typhuskulturen beide Eigenschaften einbüßten, wenn man sie bei 42° wachsen ließ, alsbald aber wieder in die frühere normale Modifikation übergingen, wenn sie wieder bei 36° C gezüchtet wurden. Es wäre hiernach also auch denkbar, daß hohe Fiebersteigerungen bei Typhuskranken zur Entstehung schwer agglutinabler Varietäten des Typhusbacillus Veranlassung geben könnten.

In einem gewissen Widerspruch scheint hierzu die Beobachtung Weils[179] zu stehen, daß sich das Agglutinationsphänomen bei 50 bis 55° besonders schnell und sicher vollzieht. Jedenfalls bilden solche an sich nicht oder schwer agglutinable Typhusstämme die Ausnahme. Häufig erlangen sie diese für die Untersuchung unerwünschte Eigenschaft erst durch Fortzüchtung auf Nährböden, die für diese Zwecke ungeeignet sind.

Wassermann[164] beobachtete bei der Verwendung stark alkalischer Nährsubstrate, Lentz & Tietz[180] bei der Benutzung eines Malachitgrünagars zur Anreicherung von Typhus- und Paratyphusbacillen, Kirstein bei Züchtung von Typhusbacillen auf einem eiweißfreien Urinagar eine Herabsetzung der normalen Agglutinabilität. Dagegen konnte der letztgenannte Autor auch eine leichte Steigerung der Agglutinabilität bei Typhusbacillen beobachten, die er 30 Minuten lang auf 52° C erwärmt hatte, oder die auf Kartoffeln fortgezüchtet waren, welchen 1-proz. Essigsäure zugesetzt war. Sowohl die künstliche Herabsetzung wie auch die leichte Steigerung der Agglutinabilität verlor sich jedoch in allen Fällen, sowie die betreffenden Stämme wieder auf gewöhnliche Nährböden übertragen wurden.

Daß aber auch schwer oder gar nicht agglutinable Typhusstämme dennoch als solche durch agglutinierendes Serum identifiziert werden können, haben die Untersuchungen von Eisenberg & Volk[181] gezeigt. Die genannten Autoren konnten in sehr sorgfältigen Untersuchungen nachweisen, daß Behandeln von Typhusbacillen mit schwachen Säuren oder Erhitzen der Kulturen die Bacillen inagglutinabel machten, sie fanden aber, daß solche Bacillen noch imstande waren, große Mengen von Agglutininen zu binden, und gründeten auf diese Beobachtung die Theorie, daß eine derartige Behandlung die die Agglutination ermöglichende, die fällbare, funktionelle oder agglutinable Gruppe der agglutinablen Bakteriensubstanz vernichte, daß aber ihre haptophore Gruppe erhalten bleibe.

Behandelt man ein Typhusimmunserum mit derart veränderten Typhusbacillen, so kann man nach Totsuka[182] dem Serum alle Typhusagglutinine entziehen, so daß es keine Typhusbacillen mehr agglutiniert.

Wassermann[164] will die daraus sich ergebende Methode der Identifizierung von Typhusbacillen in solchen Fällen anwenden, in welchen der Verdacht besteht, daß Typhusbacillen durch äußere Schädlichkeiten ihre normale Agglutinabilität eingebüßt haben.

Kann somit bei der Identifizierung der Typhusbacillen das verschiedene Verhalten der Agglutinabilität verschiedener Typhusstämme einige Schwierigkeiten bereiten, so verdient auf der anderen Seite auch das zu der Untersuchung verwandte Immunserum die größte Aufmerksamkeit.

Als gänzlich unstatthaft sollte es bezeichnet werden, Serum von Typhusrekonvaleszenten zur Differenzierung von Typhusbacillen zu verwenden. Die mit solchem Serum gewonnenen Resultate sind nichts weniger als einwandsfrei, da, wie wir oben gesehen haben, in einem solchen Serum neben dem für den Typhusbacillus spezifischen Hauptagglutinin noch eine ganze Reihe von Nebenagglutininen in solcher Konzentration vorhanden sein können, daß sie zu den gröbsten Irrtümern Veranlassung geben können.

Die praktischen Konsequenzen, welche die Diagnose eines Typhus nach sich zieht, verlangen die größtmöglichste Sicherung der Diagnose; es muß daher vor allem dem Einwande begegnet werden, daß die für die Diagnose verwertete Agglutinationsreaktion vielleicht nur auf der Wirkung von im Immunserum enthaltenen Nebenagglutininen beruhe. Diesem Einwand kann aber einzig und allein durch den Nachweis begegnet werden, daß die in Frage stehende Kultur von dem Testserum ebensohoch oder doch annähernd in demselben Grade agglutiniert wird, wie derjenige Typhusstamm, mit dem das Typhusimmunserum hergestellt wurde. Die Erfüllung dieser Forderung ist aber nur dann gewährleistet, wenn man kein Rekonvaleszentenserum, sondern ein künstlich hergestelltes Typhusimmunserum benutzt. Je höher der Agglutinationstiter dieses Immunserums liegt, um so mehr treten, wie wir schon bei Besprechung der Differentialdiagnose zwischen Typhus und Paratyphus gesehen haben, die Nebenagglutinine hinter den Hauptagglutininen an Konzentration zurück und um so sicherer können Irrtümer bei der Bestimmung eines fraglichen Bakteriums ausgeschlossen werden. Daß der Austitrierung der Agglutinabilität des zu prüfenden Bakteriums mittels eines hochwertigen Testserums die sorgfältige Prüfung und Feststellung der typischen morphologischen und kulturellen Eigenschaften vorauszugehen hat, bedarf an dieser Stelle keiner weiteren Erörterung.

d) Die Ausführung der Agglutination.

Die Mehrzahl der früher von verschiedenen Autoren angegebenen Agglutinationsmethoden haben heute nur noch historisches Interesse und sollen deswegen im folgenden unberücksichtigt bleiben, sie haben von Lentz in der ersten Auflage dieses Handbuches eingehende kritische Würdigung erfahren.

1) Die Gruber-Widalsche Reaktion: Dem Patienten wird aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen nach Einstich mit dem Frankeschen Blutschnepper oder mit einer spitz ausgezogenen Glaskapillare etwas Blut entzogen und in einer Kapillare oder einem kleinen Gläschen aufgefangen. Zweckmäßig ist auch die von A. E. Wright angegebene Methode, nach welcher man die zu untersuchende Person einen Arm kräftig schwingen oder längere Zeit herabhängen läßt, das Grundglied des Daumens mit einem Tuch fest umschnürt, dann das Nagelglied maximal beugen läßt und schließlich mit einer spitz ausgezogenen Glaskapillare in die Streckseite des Nagelgliedes rasch einsticht.

Dieses Verfahren ist dem Patienten so wenig unangenehm, daß wir es an einem und demselben Daumen viele hundert Male wiederholen konnten, ohne irgendwelche Schmerzen zu verursachen, dabei liefert es rasch und regelmäßig eine zur Untersuchung ausreichende Menge Blut.

Das auf die eine oder andere Weise gewonnene Blut läßt man gerinnen und wartet dann entweder bis sich das Serum abgesetzt hat oder man beschleunigt diesen Vorgang, indem man das Blutgerinnsel mit einem Platindraht von der Wand des Glases ablöst und dann das Gläschen etwa 10 Minuten lang zentrifugiert.

Das klare Serum wird in ein zweites, reines Gläschen übergegossen oder mit der in Figur 4 abgebildeten Kapillarpipette übergefüllt, mit einer graduierten Pipette gemessen und mit physiologischer Kochsalzlösung auf das Zehnfache verdünnt. Die Bakterienaufschwemmung wird in der Weise hergestellt, daß eine 18—20-stündige, gut gewachsene und leicht agglutinable Typhuskultur auf Schrägagar mit ca. 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung übergossen, in dieser mit einer Platinöse verrieben, nach Wiederaufsetzen des Wattepfropfens stark geschüttelt und einige Zeit zum Absetzen der gröberen Teilchen ruhig hingestellt wird. Die überstehende gleichmäßige Emulsion wird zunächst in ein anderes, reines Gläschen übergegossen.

Diese so zubereiteten beiden Reagentien und physiologische Kochsalzlösung werden nach folgendem Schema in Reagenzgläschen verteilt, die zweckmäßig etwa 10 ccm hoch, 1 ccm weit sind und einen flach gewölbten Boden besitzen.

	1 : 50	1 : 100	1 : 200	Kontrolle
$^1/_{10}$ Serum	0,2	0,1	0,05	0
Physiologische Kochsalzlösung	0,6	0,7	0,75	8,0
Bakterienaufschwemmung	0,2	0,2	0,2	0,2
	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm

In den Hals der zum Abmessen und Ueberfüllen benutzten Pipette tut man am besten etwas Watte, um bei etwaigen Versehen eine Infektion mit Typhusbacillen zu verhüten.

In gleicher Weise wie für Typhusbacillen werden nach Möglichkeit von jedem Serum auch Agglutinationsproben mit Paratyphusbacillen angesetzt. Die nach obigem Schema beschickten Röhrchen kommen nun in den Brutschrank, um nach 2 Stunden makroskopisch beurteilt zu werden. Man faßt ein Röhrchen mit Daumen und Zeigefinger an der mit Wattebausch verschlossenen Oeffnung und legt es so auf die Kleinfingerseite der mit dem Handrücken vor die Augen gehaltenen linken Hand, daß das von der Zimmerdecke reflektierte indirekte Tageslicht durch die in dem Gläschen liegende Flüssigkeitssäule in das Auge fällt. Bei positiver Agglutination sieht man dann in der Flüssigkeit gleichmäßig verteilt lauter kleine Körnchen. In dem Kontrollgläschen und bei negativem Ausfall der Gruber-Widalschen Reaktion sieht man nur eine gleichmäßige, feine Trübung, aber keine Körnchen.

S o l l d i e A g g l u t i n a t i o n b e s c h l e u n i g t w e r d e n, so setzt man die in der oben beschriebenen Weise gefüllten Agglutinationsröhrchen nach dem Vorschlage von Gaehtgens[183] in eine Zentrifuge und kann dann schon nach 10 Minuten das Resultat mit ebenso großer Sicherheit ablesen, wie bei der sonst üblichen, 2 Stunden Zeit in Anspruch nehmenden Methode. Der positive Ausfall der Agglutination macht sich bei der Zentrifugiermethode dadurch bemerkbar, daß fast der ganze Boden des Gläschens von einem schleierartigen landkartenförmigen Belag bedeckt ist. Bei der Kontrolle und bei negativem Widal fehlt dieser sehr charakteristische Belag; statt dessen findet sich an der tiefsten Stelle des Gläschens ein ganz kleiner, kreisrunder Bodensatz. Schüttelt man den durch Zentrifugieren gebildeten Bodensatz auf, so zeigen sich in den Gläschen zwischen positiver und negativer Agglutination genau dieselben Unterschiede, wie sie bei der gewöhnlichen Methode der Agglutination beschrieben wurden.

Weil[179] hat empfohlen, das Eintreten des Agglutinationsphänomens dadurch zu beschleunigen, daß man die Agglutination bei 50—55° und nicht wie sonst üblich bei 37° vor sich gehen läßt.

Asakawa[184] empfiehlt im Gegensatz dazu, die Röhrchen mit der Bakterien-Serumaufschwemmung in eine Kältemischung zu tauchen und so zum Gefrieren zu bringen. Auf diese Weise soll das Phänomen, falls es überhaupt in der ver-

wandten Serumverdünnung auftritt, nach dem Wiederauftauen des Röhrchens, d. h. in längstens 1/4 Stunde, vollkommen ausgebildet sein. Kirstein[170] hat jedoch keine guten Resultate mit der Methode gehabt.

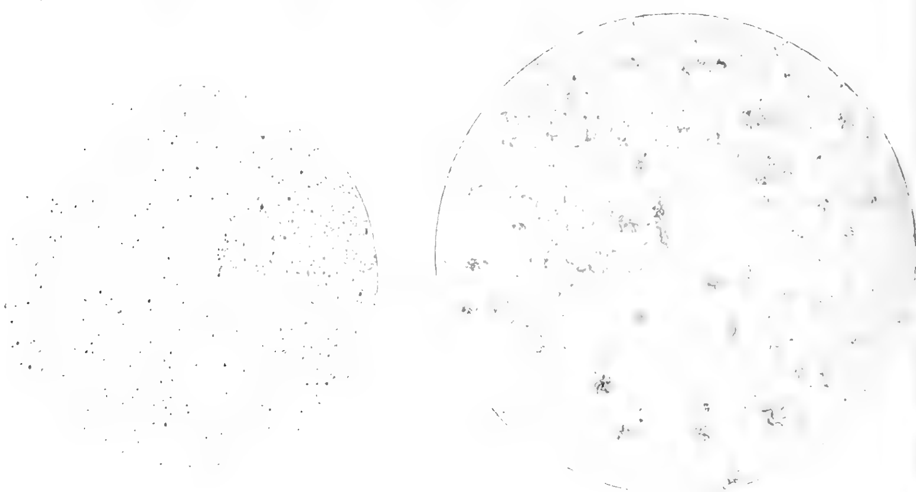


Fig. 1. Fig. 2.

Fig. 1. Gleichmäßige Verreibung von Typhusbacillen in einem hängenden Tropfen bei schwacher Vergrößerung (etwa 80-fach).

Fig. 2. Beginnende Agglutination von Typhusbacillen im spezifischen Serum; im hängenden Tropfen bei schwacher Vergrößerung (etwa 80-fach).

An Stelle der lebenden Kulturen haben Widal[58], Förster[83] und Pröscher[85] durch Formol abgetötete Typhusbacillen empfohlen. Falta & Noeggerath, sowie E. Schottelius haben damit gute Erfahrungen gemacht, während nach Stäubli[156] durch die Formalinbehandlung die spezifische Agglutinabilität der Typhusbacillen leidet. Rolly[188] verwendet eine durch Toluol sterilisierte Bouillonkultur, Aaser[189] eine ebenso behandelte Peptonwasserkultur.



Fig. 3. Vollendete Agglutination von Typhusbacillen im spezifischen Serum; im hängenden Tropfen bei schwacher Vergrößerung (etwa 80-fach).

Einen brauchbaren Ersatz für lebende Typhuskulturen stellt das Fickersche Diagnostikum dar, es ermöglicht auch denjenigen die Gruber-Widalsche Reaktion anzustellen, welchen kein Laboratorium zur Verfügung steht. Die Handhabung ist sehr einfach, jedem Besteck liegt eine genaue Gebrauchsanweisung bei (Merck-Darmstadt). Die Literatur darüber ist von Kutscher[140] erschöpfend zusammengestellt. Seitdem haben noch Schrumpf[190] und Stenitzer[191] die Brauchbarkeit des „Diagnostikums“ nachgeprüft und kamen dabei zu der Ueberzeugung, daß es nicht immer die gleichen Resultate liefert, wie lebende Typhuskulturen und auch nicht immer gleichmäßig zusammengesetzt ist. Wir selbst haben das Diagnostikum stets als zuverlässig gefunden, wenn auch die Verwendung lebender Typhuskulturen im allgemeinen vorzuziehen ist.

2) Ausführung der Agglutination zur Identifizierung verdächtiger Kulturen. Man bringt auf ein Deckgläschen je einen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung und verdünntes (1:10) Typhusimmunserum und verreibt in diesen sorgfältig eine Nadelspitze voll der verdächtigen Kolonie. Handelt es sich um Typhusbacillen, so sieht man unter dem Mikroskop (Oelimmersion) in der Kochsalzlösung (hängender Tropfen) gleichmäßig verteilte bewegliche Stäbchen, von denen einige durch das Gesichtsfeld wandern und in der Serumverdünnung eine allmählich immer stärker werdende Häufchenbildung, die auch makroskopisch oder bei Lupenbetrachtung sichtbar ist. Besteht die untersuchte Kolonie nicht aus Typhusbacillen, so bildet sich zwischen den beiden angelegten Tropfen kein Unterschied aus. Diese orientierende Agglutination muß aber unbedingt noch durch kulturelle Methoden und vor allem durch die makroskopische, endgültige Agglutination ergänzt werden, ehe man berechtigt ist, die Diagnose „Typhusbacillen“ zu stellen. Hierzu legt man von der verdächtigen Kolonie eine Kultur auf Schrägagar an und prüft diese nach der bei Beschreibung der GRUBER-WIDALschen Reaktion angegebenen Weise mittels makroskopisch zu beurteilender und in Reagenzgläschen anzusetzender Agglutination. Statt aber, wie dort für das Patientenserum empfohlen, das Immunserum nur bis zu 1:200 zu verdünnen, legt man in diesem Falle von dem möglichst hochwertigen Immunserum noch weitere Verdünnungen, und zwar bis zur Titergrenze des Immunserums an. Nur wenn der zu untersuchende Stamm bis annähernd zur Titergrenze des verwendeten Immunserums agglutiniert wird, kann man mit größter Sicherheit behaupten, daß es sich um ein Bac. typhi handelt.

III. Pfaundlersche Fadenreaktion.

Nachdem CHARRIN & ROGER [192] u. a. bereits früher festgestellt hatten, daß Bakterien im zugehörigen Immunserum anders wachsen als in Bouillon und nachdem WIDAL [193] dieses verschiedene Verhalten von Typhusbacillen in bestimmten Flüssigkeiten zur Differentialdiagnose empfohlen hatte, beobachtete PFAUNDLER [194], daß Coli- und Proteus-Bakterien in entsprechendem Immunserum zu Fäden auswachsen. Diese Beobachtung wurde bald darauf von KRAUS & LÖW [195] bestätigt und auf Typhusbacillen ausgedehnt, fand aber zunächst keine praktische Anwendung, bis MANDELBAUM [196] unter genauer Angabe einer besonderen Methodik von neuem die Aufmerksamkeit auf diese Erscheinung lenkte.

In der Folge wurden MANDELBAUMS Angaben im wesentlichen bestätigt. TSCHERNORUTZKY [197] und SOWEIKO [202] empfehlen die MANDELBAUMsche Methode als einfacher und anscheinend empfindlicher als die GRUBER-WIDALsche Reaktion, AST [198] bezeichnet sie als zuverlässig, KESSLER [199] möchte sie neben der GRUBER-WIDALschen Reaktion gebraucht wissen, während GAEHTGENS & KAMM [200], sowie DENNEMARK [201] in ihr keinen Vorteil gegenüber der Agglutinationsprobe erblicken. Die Beobachtungen MANDELBAUMS, daß sich mit dieser Methode Haupt- und Nebenagglutinine unterscheiden lassen, daß ein vor Jahren überstandener Typhus den Ausfall der Reaktion anders beeinflußt, als eine beginnende Neuerkrankung und daß mit dieser Methode auch Typhuswirte als solche erkennbar sind, bedürfen jedenfalls noch weiterer Nachprüfungen.

IV. Konglutination bei Typhus.

In Fortsetzung früherer Versuche von BORDET & GAY [203] beobachtete STRENG [204], daß inaktives Rinderserum die Fähigkeit besitzt, sensibilisierte Bakterien bei Gegenwart von Komplement auszuflocken. Handelt es sich um fragliche Bakterien, so kann man ihre Identität bestimmen, wenn das homologe Immunserum in der genannten Anordnung eine Ausflockung hervorruft. Andererseits kann man auch die Art eines Immunserums bestimmen und so die Methode zur klinischen Diagnosestellung verwenden. STRENG bezeichnet die Konglutinationsreaktion als ebenso einfach wie die Widalprobe und verspricht sich von der mit dieser Methode möglichen, systematischen Sensibilisatorenbestimmung mehr als von der in der GRUBER-WIDALschen Reaktion zum Ausdruck kommenden Agglutininbestimmung, sowohl hin-

sichtlich einer frühzeitigen Diagnose, als auch bezüglich der Prognose, über welche die Gruber-Widalsche Probe nichts aussagt. Streng konnte seine Methode bisher nur an 2 Typhuskranken erproben, sie gaben im Gegensatz zu 2 Gesunden eine positive Konglutinationsreaktion. Von anderer Seite ist dieses Verfahren leider bisher noch nicht nachgeprüft worden, was anscheinend darauf zurückzuführen ist, daß Bail[205] und Spät[206] zwar die tatsächlichen Beobachtungen Strengs im allgemeinen bestätigten, aber die Besonderheit der von Streng angenommenen Konglutinine des Rinderserums gegenüber den Agglutininen verneinten.

Im Gegensatz zu Bail & Spät schließt sich Barikine[207] der Auffassung Strengs an, daß Agglutinin und Konglutinin nicht identisch sind, da erhitztem Ochsenserum durch Kontakt mit Choleravibrionen nur die agglutinierenden, nicht aber die konglutinierenden Eigenschaften genommen werden. Streng hatte schon vorher festgestellt, daß durch Dialyse nur die Agglutinine, nicht aber die Konglutinine unwirksam werden.

V. Präzipitation bei Typhus.

Etwa ein Jahr nach der Entdeckung der Agglutinine erbrachte Kraus[208] den Nachweis, daß Immunserum in Filtraten von Typhuskulturen Niederschläge hervorruft, und daß diese Niederschläge nur auftreten, wenn ein homologes Immunserum mit dem Filtrate der zugehörigen Bakterienkultur zusammengebracht wird. Diese dank der sorgfältigen Arbeiten Uhlenhuths[209] in der forensischen Medizin und auf anderen Gebieten zu großer Bedeutung gelangte Reaktion fand zunächst keine praktische Verwendung für die Stellung der Diagnose auf Abdominaltyphus, da das Serum von Typhuspatienten und Rekonvaleszenten die Präzipitine nur in verhältnismäßig geringer Konzentration enthält und da die Präzipitine im Krankenserum in der Regel nicht früher auftreten, als die so einfach nachzuweisenden Agglutinine. — Wir gingen nun von der Vermutung aus, daß im Blut vor den bis dahin ausschließlich gesuchten Präzipitinen möglicherweise Präzipitinogene nachweisbar sein könnten, da ja tage- und wochenlang vor dem Erscheinen von Immunkörpern Typhusbacillen im Blute kreisen. Mit der von Kraus angegebenen und allgemein üblichen Methode der Präzipitinuntersuchung gelang uns jedoch der erwartete Nachweis von Typhuspräzipitinogen im Blutserum Typhuskranker zunächst nicht. Erst als wir die Empfindlichkeit der Methode dadurch verfeinerten, daß wir in den Mischungen von Patientenserum und Typhusimmunserum durch längeres Stehenlassen oder Zentrifugieren einen Bodensatz von charakteristischer Form erzeugten[210], konnten wir an infizierten Tieren und an typhuskranken Menschen zeigen, daß Typhuspräzipitinogene tatsächlich vor den Agglutininen und Präzipitinen im Blutserum auftreten.

Weiterhin konnten wir die Empfindlichkeit der Reaktion noch dadurch erhöhen, daß wir die präzipitin- und die präzipitinogenhaltigen Flüssigkeiten nicht wie bis dahin allgemein üblich, mischten, sondern in 0,5 cm weiten Röhrchen (vgl. Fig. 4) sorgfältig übereinanderschichteten. Die von Plaut, Heuck & Rossi[211], Fukuhara[212] u. a. gegen diese Methode erhobenen Einwände wurden von Fornet & Müller[217], Gaehtgens[216] u. a. widerlegt, so daß sich jetzt diese Methode der Präzipitinuntersuchung fast allgemein eingeführt hat; sie wird übrigens vor unserer Veröffentlichung[213] schon einmal ge-

legentlich in einer Arbeit über den Mechanismus der Albuminurie von M. Ascoli kurz erwähnt und hat in letzter Zeit durch A. Ascoli[214] zur Diagnose von Milzbrand eine größere Verbreitung erfahren.

Praktisch kommt der von uns zuerst geführte Nachweis des Typhuspräzipitinogens im Serum Typhuskranker nur selten in Frage, da sich aus dem hierzu entnommenen Blute fast immer Typhusbacillen züchten lassen, was allerdings meist 2×24 Stunden oder längere Zeit in Anspruch nimmt.

Theoretisch beansprucht die Methode insofern Interesse, als man bis dahin über das Schicksal des Bakterienpräzipitinogens im Organismus im unklaren war und als es Gaehtgens[216] mit ihrer Hilfe gelungen ist, Agglutinogen und Präzipitinogen einerseits, Agglutinin und Präzipitin andererseits einwandsfrei voneinander zu trennen.

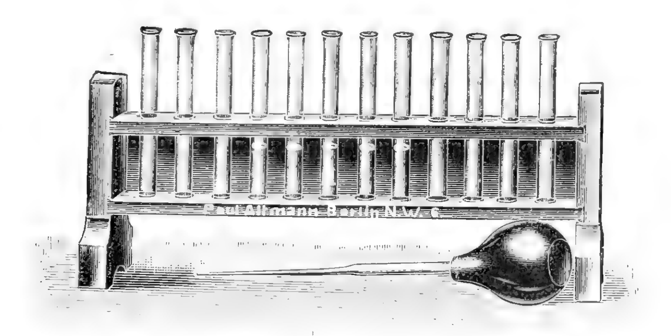


Fig. 4. Gestell mit Gläschen und Pipette für Präzipitinuntersuchungen (Paul Altmann).

Es ist wahrscheinlich, daß die Anwendung der von Streng[232] angegebenen Konglutinationsreaktion unsere Kenntnisse über das Schicksal der Antigene insbesondere der Präzipitinogene im infizierten Organismus fördern könnte. Barikine[207] erbrachte nämlich den Nachweis, daß die Konglutinationsreaktion auch solche Kombinationen von Präzipitinogen und homologem Präzipitin zur Anschauung bringt, die noch keine mit bloßem Auge sichtbaren Präzipitate liefern. Versuche in dieser Richtung liegen bisher noch nicht vor.

VI. Opsonine.

Die Fähigkeit eines Immunserums, Leukocyten und Bakterien derart zu beeinflussen, daß eine starke Phagocytose eintritt, wurde zuerst von Metschnikoff[219] beobachtet, von Denys & Leclef[220] eingehend studiert und von Leishman[221] und Wright[222] zu einer exakten Untersuchungsmethode ausgearbeitet. Durch diese Untersuchungen wurde gezeigt, daß das Serum seinen entscheidenden Einfluß auf die Bakterien ausübt und Wright gab den wirksamen Serumbestandteilen den Namen Opsonine. Die Untersuchungstechnik ist von Bine & Lissner[223] und von Fornet & Porter[224] genau beschrieben. — Die Opsonine sind, ebensowie die Präzipitine, von den Agglutininen verschieden und unabhängig (Hektoen[225], Schottmüller & Much[226], Fornet & Porter[224], Müller, Gaehtgens & Aoki[227]),

über ihren Bau ist noch keine Einigkeit erzielt worden; nach unseren eigenen Untersuchungen[224, 227] besteht zwischen Normal- und Immunopsoninen nur ein quantitativer, aber kein qualitativer Unterschied, so daß auch keine Veranlassung vorliegt, etwa den Normalopsoninen einen besonderen Namen zu geben. Wegen weiterer Einzelheiten muß auf den betreffenden Abschnitt dieses Handbuches (Bd. 2, S. 401) verwiesen werden.

Nach Schottmüller & Much[226] eignet sich kaum ein Bakterium so gut zur Demonstration des opsonischen Phänomens wie der Typhusbacillus und doch sind die hierüber vorliegenden Untersuchungen verhältnismäßig spärlich. Dieser Umstand scheint auf die eigenartige Technik zurückzuführen zu sein, die jedoch bei guter Beherrschung kaum zeitraubender ist als irgendeine andere Untersuchungsmethode, besonders wenn man nicht die Zahl der durchschnittlich von einem Leukocyten aufgenommenen Bacillen, sondern die Zahl derjenigen Leukocyten bestimmt, die überhaupt Bakterien aufgenommen haben, eine Vereinfachung, die man unbeschadet der Zuverlässigkeit des Resultats vornehmen kann. Die Opsoninbestimmung ist auch dadurch unverdientermaßen in Mißkredit geraten, daß man von der irrigen Voraussetzung ausging, die Höhe des opsonischen Index müsse dem klinisch beobachteten Grad der Immunität gegen die Krankheit entsprechen. Dies ist, wie wir mit Krencker[229] zeigen konnten, bei den Opsoninen ebensowenig der Fall wie bei den Agglutininen (Rossi[231]), für welche unter anderem Jürgens kurz vor dem Typhusrezidiv einen besonders hohen Titer feststellen konnte. Nach Milhit[230] beträgt der opsonische Index des Krankenserums bei Typhus mindestens 1,7, erreicht nicht selten 2,5; nach Hektoen[225] meist kurz nachdem die Fieberkurve den Höhepunkt überschritten hat. Kurz vor einem Rezidiv beobachtete Hektoen fast immer einen besonders niedrigen opsonischen Index. Nach demselben Autor lassen sich Typhus- und Paratyphusinfektionen und nach Schottmüller & Much[226] Typhus- und Paratyphusbacillen durch die Opsoninreaktion gut voneinander differenzieren.

VII. Die Meiostagminreaktion.

Die spezifischen Wechselbeziehungen zwischen Antigen und Antistoff lassen sich auch physikalisch demonstrieren. M. Ascoli[232] stellte nach dem Vorgang von Neisser & Shiga[233] Extrakte aus Typhusbacillen her, brachte sie mit dem Serum von Typhuspatienten zusammen und fand dabei eine spezifische Herabsetzung der Oberflächenspannung. Mit dem Traubeschen[234] Stalagmometer gemessen trat nach zweistündigem Aufenthalt der Mischung im Brutschrank eine Vermehrung der aus dem Rohr des Apparats fallenden Tropfen ein; diese blieb aus, wenn kein Typhusantigen oder kein Typhusserum verwendet wurde. Da halbstündiges Erhitzen des Serums auf 56° das Ergebnis der Reaktion nicht veränderte und die wirksamen Stoffe aus den Extrakten in Alkohol löslich waren, nimmt Ascoli an, daß die Lipoide bei der Meiostagminreaktion wesentlich beteiligt sind. Die experimentelle Erzeugung meiostagminhaltiger Typhussera gelang Ascoli & Izar[235] nicht, obwohl die Sera Typhusbacillen agglutinierten. Dagegen konnte sie in einem von Belfanti aus dem Pferde gewonnenen Typhusimmunserum Meiostagmine nachweisen. —

Die Reaktion ist für Typhus bisher von VIGANO[236] nachgeprüft, bestätigt und dahin erweitert worden, daß Typhusserum nur mit Typhusextrakten, nicht aber mit Paratyphusextrakten positiv ausfällt. — Wegen technischer Einzelheiten muß auf den Abschnitt „Methoden der Immunitätsforschung" dieses Handbuches und auf die genannten Originalarbeiten verwiesen werden.

VIII. Komplementbindung bei Typhus.

Die von BORDET angegebene Methode der Komplementbindung wurde zuerst von BORDET & GENGOU[237] bei Typhus angewandt. Diese Autoren sowie WIDAL & LE SOURD[238, 239] konnten komplementbindende Antikörper im Serum von Typhuspatienten und von Tieren nachweisen, die mit Typhusbacillen immunisiert waren. Trotzdem auch MORESCHI[240] bald darauf die Richtigkeit der von BORDET & GENGOU mitgeteilten Tatsachen bestätigte, fand diese Untersuchungsmethode doch erst allgemeinere Verbreitung, nachdem WASSERMANN[241] von neuem auf sie hingewiesen und Einzelheiten der Methodik angegeben hatte. Die Reaktion der Komplementbindung ist durchaus spezifisch (Literatur siehe bei SACHS & ALTMANN[239]) und kann sowohl zur Diagnose einer Typhuserkrankung, als auch zur Identifizierung von Typhusbacillen dienen. Auch zur Austitrierung von Typhusimpfstoffen hat sie uns vorzügliche Dienste geleistet. Im übrigen muß auf den Abschnitt Komplementbindung dieses Handbuches verwiesen werden.

IX. Ophthalmoreaktion bei Typhus.

Handelte es sich bei den bisher besprochenen Symptomen der Immunität gegen Typhus bisher hauptsächlich um charakteristische Eigenschaften der Blutflüssigkeit, die außerhalb des infizierten Organismus nachweisbar sind, so müssen jetzt noch kurz diejenigen Immunitätssymptome erwähnt werden, die am Körper des typhusinfizierten Menschen selbst nachweisbar sind.

CHANTEMESSE[242] hatte angegeben, daß Präparate aus Typhusbacillen bei Einträuflung in den Augenbindehautsack von Typhösen eine charakteristische und spezifische Entzündung der Augenbindehaut hervorruft. Diese Reaktion sollte bei 70 Typhuskranken nie versagt haben und bei 50 nicht an Typhus leidenden Personen immer negativ ausgefallen sein. Eine Bestätigung haben diese Angaben bisher nur durch BECKERS[246] gefunden. FLOYD & BARKER[243] wollen mit einem durch Autolyse von Typhusbacillen gewonnenen Präparat einigermaßen ermunternde diagnostische Erfolge gehabt haben: von 39 Typhuskranken reagierten 37 und von 24 sonstigen Kranken 4 positiv; mit dem Originalpräparat von CHANTEMESSE hatten diese Autoren keine guten Resultate. KRAUS, LUSENBERGER & RUSS[244], sowie ORSZAG[245] und GOODALL[247] kommen zu einer vollständigen Ablehnung der Reaktion, da sie bei Typhuskranken nicht immer und zuweilen auch bei Gesunden eintritt.

X. Kutireaktion bei Typhus.

In Analogie mit der v. PIRQUETschen Tuberkulosereaktion untersuchte zuerst WOLFF-EISNER[248], ob Typhöse auf intrakutane Impfungen mit Typhusbacillen-Präparaten anders reagieren als andere Personen. Er benutzte dazu das FICKERsche Diagnostikum und konnte dabei keine charakteristische Reaktion beobachten. Bessere Erfolge hatte LINK[249] mit der Verimpfung von älteren, sterilisierten Typhusbouillonkulturen. Von 3 Personen, die etwa ein halbes Jahr vorher Typhus überstanden hatten, gaben 2 eine sehr starke Reaktion, bei einer Person, die möglicherweise früher Typhus durchgemacht hatte und deren Serum

positiven Widal (1:100) zeigte, stellte sich starke Rötung und Schwellung ein. Die dritte Person, welche sicher typhuskrank gewesen war und die übrigen Personen, die niemals Typhus gehabt hatten, reagierten gar nicht oder nur mit geringen Reizerscheinungen. Deehan[250] erhielt mit einem sterilisierten Schüttelextrakt aus virulenten Typhuskulturen bei 12 Typhusfällen eine schwache bis starke und bei 8 Kontrollfällen keine Reaktion. Er bezeichnet die Methode als einfach und vollständig gefahrlos.

Floyd & Barker[251], Chauffard & Troisier[252] und Bergmark[253] können sich auf Grund ihrer Erfahrung bei annähernd 200 Typhusfällen nicht dazu verstehen, die Cutireaktion bei Typhus als spezifisch anzusprechen, hiermit würde übereinstimmen, daß Paisseau & Fixier[254] bei intrakutanen Impfungen von Typhuskranken mit Tuberkulin eine positive Reaktion beobachteten, die bei Typhusrekonvaleszenten negativ ausfiel. Wenn also weder die Ophthalmo-, noch die Cutireaktion bei Typhus als spezifisch angesehen werden kann, so scheint dennoch bei beiden eine veränderte Reaktionsfähigkeit des mit Typhusbacillen infizierten Organismus zum Ausdruck zu kommen; es erscheint nicht ausgeschlossen, daß mit wirksameren Präparaten aus Typhusbacillen besser übereinstimmende Resultate erzielt werden können. Den verhältnismäßig großen Prozentsatz von negativen Reaktionen bei Personen, die tatsächlich an Typhus leiden, wird man darauf zurückführen müssen, daß zur Zeit der Prüfung noch nicht genügend Antikörper gebildet waren.

Wenn die Ophthalmo- und die Cutireaktion tatsächlich auf dem Zusammentreffen von Typhusantigen und Typhusantistoff beruhen, so sollte man jede derartige Reihe von Versuchen an Typhuspatienten dadurch ergänzen, daß man den Typhusverdächtigen nicht nur auf seine veränderte Reaktionsfähigkeit gegen Typhusantigen, sondern auch auf die gegen Typhusantistoff prüft, indem man ihm zu anderer Zeit und an anderer Stelle Typhusimmunserum beibringt. Befindet sich dann der Patient in einem Krankheitsstadium, in dem noch die Antigene die Antistoffe im Körper überwiegen, so würde man möglicherweise nach Einspritzung von Typhusimmunserum eine positive Ophthalmo- bzw. Cutireaktion in denjenigen Fällen erzielen können, in denen sie mit den bisher ausschließlich üblichen Antigenprüfungen ausbleibt.

XI. Anaphylaxie bei Typhus.

Die Erscheinungen von Ueberempfindlichkeit nach wiederholten Injektionen von Typhusbacillen wurden zuerst von Wolff-Eisner[255] erörtert und von Kraus & Stenitzer[256] eingehend bearbeitet. Friedberger[257] gelang es in der Folge aus Typhusbacillen Gifte zu gewinnen, die schon primär toxisch waren und die er seiner Auffassung über die Anaphylaxie entsprechend als Anaphylatoxin ansah. Besredka & Ströbel[258] widersprachen dieser Auffassung unter Hinweis auf die Tatsache, daß es ihnen gelungen war, aus unbeimpften, gewöhnlichen Agarröhrchen ein Gift (Peptotoxin) herzustellen, das dieselben Vergiftungserscheinungen hervorrief, wie das Typhus-Anaphylatoxin von Friedberger. — M. Ascoli[259] machte zuerst Versuche, mit Hilfe der passiven Uebertragung der Ueberempfindlichkeit die Diagnose des Typhus zu sichern. Seine Versuche, welche sich an die von Yamanouchi[260] über Tuberkulose anlehnten, führten aber ebensowenig zu einem eindeutigen Ergebnis, wie diejenigen von Delanoe[261] und Livierato[262]. Danach läßt sich die Ueberempfindlichkeit gegen eine Injektion von Typhusbacillen mit dem Serum typhuskranker Menschen und gegen Typhus immunisierter Tiere

passiv weiter auf ein Tier übertragen, aber diese Erscheinung bietet keine Beständigkeit und keine absolute Spezifität.

All diese Versuche können aber, ebensowenig wie die in den beiden vorhergehenden Abschnitten (Ophthalmo- und Cutireaktion) besprochenen Untersuchungen über Ueberempfindlichkeitserscheinungen am Menschen, jetzt schon als abgeschlossen angesehen werden, da der Immunitätsgrad der Serumspender nicht immer genügend berücksichtigt wurde. Verschiedentlich gewinnt man den Eindruck, daß die Untersucher kein Immunserum, sondern ein typhusantigenhaltiges Serum in der Hand hatten. So verwandte Livierato[243] als „anaphylaktisches Serum" das Blutserum von Tieren, die erst wenige Stunden vorher große Dosen von Typhusbacillen intraperitoneal erhalten hatten. Würden auch derartige Untersuchungen dadurch ergänzt, daß ein zu untersuchendes Serum im Anaphylaxieversuch am Tier sowohl, wie bisher als Träger des Antistoffs, als auch, was bisher nicht geschehen ist, als Träger des Antigens angesehen und dementsprechend einmal mit Typhusbacillen, das andere Mal mit hochwertigem Typhusimmunserum den Versuchstieren beigebracht würde, so könnte man nach unserer Meinung dadurch erst übersichtliche Verhältnisse schaffen und wahrscheinlich mit der Typhusanaphylaxie doch praktisch und theoretisch wichtige Ergebnisse erzielen.

XII. Typhusantitoxine.

In Anbetracht der Tatsache, daß ein großer Teil der beim Typhus abdominalis auftretenden Krankheitserscheinungen, wie Kopfschmerzen, Benommenheit, Fieber und Störungen an den Blutkreislauforganen, auf Giftwirkung beruhen, mußten die Mitteilungen von Besredka[263] und Mac Fadyen[264], daß es ihnen gelungen wäre, antitoxisch wirkende Sera herzustellen, besonderes Interesse erwecken. Bei der sorgfältigen Prüfung dieser Sera durch Pfeiffer & Bessau[265] ergab sich aber, daß es sich nicht um echte Antitoxinwirkung handelte, da selbst größere Serumdosen keine vollständige Entgiftung der Typhusbacillen herbeiführten und da sich für das Verhältnis von Serum zum Typhusendotoxin die Gültigkeit des Gesetzes der Multipla in keiner Weise dartun ließ. — Dieses negative Ergebnis konnte insofern nicht überraschen, als es bisher noch nicht gelungen ist, überhaupt die Existenz eines Typhustoxins, mit allen Eigenschaften eines echten Toxins, zu beweisen. Gewiß hat man aus Typhusbacillen Gifte gewonnen, durch welche Versuchstiere krank gemacht und auch getötet werden (Kraus & Stenitzer[267]); ihre Wirkung hat aber nichts Spezifisches, da sich nach den Untersuchungen Friedbergers[257] über das sogenannte Anaphylatoxin und nach Fornet & Heubners[266] Mitteilungen über Sepsin fast aus allen, besonders auch aus saprophytischen Bakterien, Gifte herstellen lassen, die entweder unmittelbaren Tod unter Springkrämpfen, Cheyne-Stokesschem Atmen und Lungenblähung, oder späteren Tod mit starken Diarrhöen, Lähmungen der Hinterbeine, starker Füllung der Blutgefäße, Schwellung der Peyerschen Plaques und Blutmengen in die Darmwand hervorrufen. Dieselben, als Kapillarvergiftung aufzufassenden Erscheinungen beobachteten wir in Gemeinschaft mit Kutscher und Schuster nach Injektion von Fäulnisgiften, die aus verdorbenen Fischen gewonnen

waren und die sich bei näherer Untersuchung als stickstoffhaltige Basen kristalloider Natur (Sepsin?) charakterisierten.

Wir kommen also nach allem zu dem Schluß, daß bis jetzt beim Typhusbacillus weder echte Toxine, noch Antitoxine nachgewiesen worden sind. Bei einer Untersuchung der Immunitätssymptome des Typhus müssen demnach, bis auf weiteres wenigstens, die Antitoxine unberücksichtigt bleiben.

Bildung der Immunsubstanzen und Wesen der Typhusimmunität.

Betreffs der Entstehung der Typhusantikörper, die sich in keinem Punkte von derjenigen bei anderen Infektionserregern unterscheidet, können wir auf die betreffenden Kapitel dieses Handbuches verweisen. Als Organe, welche Bildungsstätten der Typhusantikörper sind, konnte A. Wassermann [269] Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen nachweisen, eine Angabe, die von L. Deutsch [271] bestätigt worden ist. An die Angaben Wassermanns anknüpfend hat Jez eine Methode der spezifischen Behandlung des Abdominaltyphus ausgearbeitet, auf die wir noch weiter unten näher eingehen werden.

Nach Beobachtungen von Heim [270] entwickeln auch rote Blutkörperchen sowie andere Organzellen, wenn sie unter dem Einflusse von Typhusbacillen zerfallen, Stoffe, die auf die Bacillen schädigend wirken. Die Bakterien werden unbeweglich, quellen und lösen sich allmählich auf. Genauere Untersuchungen über das Wesen dieser Erscheinung liegen zurzeit noch nicht vor.

Geben uns die Untersuchungen von Wassermann und Deutsch wertvolle Anhaltspunkte über die Bildungsstätte der Immunsubstanzen, so haben sie doch unsere Kenntnisse über das eigentliche Wesen der Immunität ebensowenig geklärt, wie das die Entdeckung der Immunsubstanzen selbst getan hat.

Aus den Untersuchungen von Pfeiffer & Kolle, Widal, Fränkel, Köhler und vieler anderer wissen wir, daß die Zeitdauer, innerhalb welcher die Immunsubstanzen im Blutserum der Rekonvaleszenten und Immuntiere nachweisbar sind, in der Regel eine recht kurz begrenzte ist. Während die Menge der im Serum eines natürlich oder künstlich infizierten Menschen oder Tieres nachweisbaren Immunsubstanzen in verhältnismäßig kurzer Zeit ihr Maximum erreicht, sinkt sie, nachdem sie sich einige Zeit auf dieser Höhe gehalten hat, mehr oder weniger rasch wieder ab, so daß einige Monate nach erfolgter Infektion ein solches Blutserum in der Regel nicht mehr Immunsubstanzen erkennen läßt, als dasjenige eines normalen Individuums derselben Gattung. Speziell für den Typhus wissen wir, daß bei Kindern in der Regel etwa 3 Monate nach Beginn der Erkrankung (Köhler [72]), bei Erwachsenen etwas später die Agglutinine und Bakteriolysine im Serum nicht mehr nachweisbar sind (Pfeiffer & Kolle [163]), daß ein jahrelanges Vorhandensein der Substanzen im Blutserum von Individuen, die Typhus überstanden haben, immerhin zu den Ausnahmen gehört. Gleichwohl bleibt aber die durch das einmalige Ueberstehen der Krankheit erworbene Immunität jahrelang und oft für das ganze Leben bestehen. Metschnikoff glaubt auf Grund seiner Untersuchungen, daß dies darauf beruhe, daß in einem Körper, der einmal unter dem Einflusse einer gewissen Bakterieninfektion gestanden habe, nun die Leukocyten für lange Zeit und oft für das ganze Leben des betreffenden Individuums die Fähigkeit behalten, diese Bakterienart bei ihrem etwaigen Neueindringen in den Körper sofort in sich aufzunehmen und zu vernichten.

Im Gegensatze hierzu sprechen im Sinne der Pfeifferschen Auffassung, nach welcher die Immunität nicht an die Leukocyten gebunden ist, sondern sich in dem Auftreten der Immunsubstanzen im Serum des infizierten Körpers zu erkennen gibt, einige Untersuchungen von v. Dungern [272, 273] und von Cole [274]

Ersterer sah bei seinen Untersuchungen über Serumpräzipitine, daß Tiere, welche bereits mit einer bestimmten Serumart vorbehandelt waren, auch nach vollständigem Abklingen der durch die Behandlung hervorgerufenen Reaktion auf eine erneute Injektion derselben Serumart in weit kürzerer Zeit und in viel stärkerem Maße mit der Bildung von spezifischen Präzipitinen antworteten, als normale Tiere derselben Tierspecies.

Cole prüfte diese Beobachtung v. Dungerns auf Veranlassung von Wassermann an den Typhusagglutininen nach. Er stellte zunächst fest, daß normale Kaninchen noch auf die intravenöse Injektion von $^1/_{200}$ Oese lebender Typhusagarkultur mit der Bildung von nachweisbaren Mengen der Typhusimmunsubstanzen reagierten[276]; nach Injektion kleinerer Dosen trat die Bildung solcher Substanzen nicht mehr in der Erscheinung. Er erzeugte nun durch subkutane Injektion größerer Dosen von abgetöteten und lebenden Typhusbacillen bei Kaninchen eine hohe Typhusimmunität, die er an dem Agglutinationstiter des Serums der Tiere maß. Alsdann setzte er die Behandlung der Tiere aus und wartete ab, bis der Agglutinationstiter wieder bis zum normalen Werte herabgegangen war, den das Serum der Tiere vor der Behandlung gehabt hatte. Spritzte er nun diesen Tieren $^1/_{400}$ Oese lebender Typhuskultur, also die Hälfte jener Dosis ein, welche bei normalen Tieren eben noch eine Bildung minimaler Mengen von Typhusimmunsubstanzen hervorzurufen imstande war, so schnellte der Serumtiter in 5 Tagen fast zu derselben Höhe hinauf, auf die er durch die vorangegangene kräftige Immunisierung gebracht worden war.

Wassermann & Cole sehen auf Grund dieser Untersuchungen als das Wesen der Typhusimmunität eine hohe Empfindlichkeit der die Immunsubstanzen bildenden Organe an, welche nach überstandener Typhusinfektion die Fähigkeit zurückbehalten, auf einen minimalen homologen Reiz mit der Bildung massenhafter Immunsubstanzen zu antworten.

In gleichem Sinne spricht die Beobachtung, welche Shiga[275] bei der aktiven Immunisierung von Menschen gemacht hat. Während der Agglutinationswert im Serum einer normalen Versuchsperson durch die Injektion von 0,5 ccm Neisser-Shigaschen Typhusimpfstoffs (s. später) in 8 Tagen auf 1:80 stieg, erreichte das Serum von Shiga selbst, welcher 12 Jahre zuvor einen Typhus durchgemacht hatte (sein Serum zeigte trotzdem vor der Behandlung, ebenso wie das der anderen Versuchsperson, keine Agglutinationswirkung gegenüber Typhusbacillen), durch die Injektion von 0,25 ccm von demselben Impfstoff, also der Hälfte der Menge, die die andere Versuchsperson erhalten hatte, in 8 Tagen den Agglutinationstiter 1:640. Auch der bakterizide Titer des Serums von Shiga selbst erwies sich im Reagenzglasversuche höher als der der anderen Versuchsperson.

Als Typhusimmunität im engsten Sinne haben wir die Widerstandsfähigkeit des Menschen gegen eine intestinale Infektion mit virulenten Typhusbacillen anzusehen. Da wir diese nicht experimentell herbeiführen dürfen, fehlt uns der einzige zuverlässige Maßstab zur Beurteilung einer bestehenden Typhusimmunität. Einen gewissen Ersatz dafür bieten uns Massenbeobachtungen, bei denen Menschen mit verschieden starker Immunität den gleichen natürlichen Infektionsbedingungen ausgesetzt sind, wie dies etwa in einer Armee der Fall ist, von welcher nur ein Teil der Soldaten gegen Typhus geimpft ist; Epidemien, wie sie jüngst in Schneidemühl oder Hanau beobachtet wurden, in denen nur die Zivilbevölkerung oder nur ein verhältnismäßig selbständiger Teil des Militärs der Infektion ausgesetzt war, sind kein geeignetes Objekt für derartige Beobachtungen. Die Tatsache, daß es sich um Massenbeobachtungen handelt, schließt aber wiederum die Möglichkeit aus, in einem Einzelfall die wirklich stattgefundene Infektion mit Sicherheit festzustellen und die daraufhin im Körper des Infizierten sich abspielenden Veränderungen im einzelnen zu verfolgen. Hieraus und aus dem Umstande, daß die gebräuchlichen Versuchstiere keine dem Typhus abdominalis des Menschen gleichende Erkrankung durchmachen, erklärt sich, daß wir über den Mechanismus der Typhus-

immunität so wenig wissen. Die 11 Immunitätsreaktionen, die im vorhergehenden besprochen wurden, können wir vorläufig nur als Symptome der Immunität ansehen; keine von ihnen können wir bis jetzt ohne Einschränkung mit der Immunität in ursächlichen Zusammenhang bringen, da jede von ihnen bei tatsächlich vorhandener Typhusimmunität gelegentlich einmal fehlen kann. Es sei nur an die Typhuswirte erinnert, die doch das klassische Beispiel einer Typhusimmunität darstellen und bei denen das Fehlen jeglicher Immunitätsreaktion so häufig beobachtet wird.

Rein empirisch müssen wir beim Menschen drei verschiedene Grade von Immunität unterscheiden: bei der „immunitas sterilisans seu militans"[277] entledigt sich der Organismus ohne weiteres der eingedrungenen Typhusbacillen; bei der „immunitas indolens" erkrankt zwar der Organismus auch nicht, aber er behält die einmal aufgenommenen Typhusbacillen lange Zeit, wenn nicht für immer bei sich; bei der „immunitas irritans" endlich lösen bestimmt umgrenzte Dosen von Typhusbacillen oder deren Stoffwechselprodukte stärkere Erscheinungen aus, als sie an in dieser Hinsicht völlig normalen Menschen beobachtet werden.

Typhuswirte entstehen nach unserer an anderer Stelle[278, 279] begründeten Anschauung sehr häufig dadurch, daß Personen mit einer Immunitas indolens von neuem Typhusbakterien aufnehmen.

Typhusimpfstoffe.

Die Einverleibung von Typhusimpfstoffen kann verschiedene Ziele verfolgen: Schutz des Individuums gegen eine nachfolgende Infektion, Heilung einer bestehenden Infektion mit Typhusbacillen oder Gewinnung eines spezifischen Serums. — Hier sollen nur die beiden ersten Verwendungsarten von Typhusimpfstoffen zur Erörterung kommen, während die spezifischen Sera im nächsten Abschnitt besonders besprochen werden.

Eine prophylaktische Impfung mit Typhusbacillen wurde zuerst von Beumer & Peiper[280], und zwar an Tieren vorgenommen.

Beumer & Peiper gingen dabei so vor, daß sie Hammeln anfangs kleinste Mengen, später steigende Dosen von einer Aufschwemmung lebender Typhusbacillen einspritzten, die Kartoffelkulturen dieser Mikroorganismen entstammen. Diese Tiere ertrugen hinterher die Einspritzung der für nicht behandelte Tiere tödlichen Dosis. Brieger, Kitasato & Wassermann[281] konnten ebenso wie später Petruschky[282] an Mäusen die Resultate von Beumer & Peiper bestätigen.

Chantemesse & Widal[31] zeigten zum ersten Mal, daß die Immunisierung von Tieren gegen Typhus auch mit abgetöteten Typhusbacillen gelingt.

Brieger, Kitasato & Wassermann konnten ferner nachweisen, daß eine einmalige Injektion abgetöteter Typhusbacillen genügt, um Tiere gegen Typhusbacillen zu immunisieren, und daß, wie schon oben erwähnt, bei derartig immunisierten Tieren ein spezifisch schützendes Serum auftritt. Als das bei dem Immunisierungsvorgang wirksame Prinzip nahmen sie die Bakterienzelle an. Filtrierten sie nämlich Typhusbouillonkulturen durch Chamberlandkerzen und injizierten nun das Filtrat Tieren, so erzielten sie entweder gar keinen oder nur sehr unvollkommenen Impfschutz, je nachdem dem Alter der Kultur entsprechend mehr oder weniger zahlreiche Bakterien in der Kultur zugrunde gegangen und ausgelaugt waren.

Auch Bitter[283] arbeitete mit Typhuskulturfiltraten, die er vor der Filtration im Vakuum eingeengt hatte; er erzielte aber durch intravenöse Injektionen dieses Impfstoffs bei Kaninchen einen nicht unerheblichen Grad von Festigkeit gegen sicher tödliche Dosen des Impfstoffs. Das Serum dieser Kaninchen hob mit dem Impfstoff gemischt dessen Giftwirkung auf, während dem Serum nichtbehandelter Tiere diese Fähigkeit fehlte.

Levy & Fornet[284] gelang es, Meerschweinchen durch subkutane Vorbehandlung mit größeren Mengen steriler Filtrate von 24-stündigen Typhusbouillonkulturen gegen die 20-fache intraperitoneal tödliche Dosis von Typhusbacillen zu schützen. Da die Filtrate selbst in sehr großen Mengen nicht giftig wirkten, wohl aber untertödliche Dosen von Typhusbacillen zu tödlichen machten, erblickten sie darin eine spezifische Aggressinwirkung und sprachen die mit den Filtraten erzielte Immunität als eine besonders gegen diese Aggressine gerichtete Immunität an. In neuerer Zeit hat Asch[285] die Wirkung derartiger Filtrataggressine zum beschleunigten Nachweis kleiner Mengen von Tuberkelbacillen im Tierversuch mit Erfolg verwendet. Bürgers & Hösch[286] konnten die von Levy & Fornet beschriebene Aggressinwirkung von Typhusfiltraten bestätigen.

Die Möglichkeit, mit solchen ausgelaugten Bakterienleibersubstanzen, recht erhebliche Grade von Immunität zu erreichen, haben auch Neisser & Shiga[287] sowohl für den Typhusbacillus als auch für den Shiga-Kruseschen Ruhrbacillus nachgewiesen. Sie schwemmen Agarkulturen in Kochsalzlösung auf, töten die Bakterien durch 1-stündiges Erhitzen auf 60° ab, lassen sodann die Aufschwemmung für 2mal 24 Stunden im Brütofen (37°) stehen und filtrieren sie darauf durch eine Reichelkerze.

Die mit den Filtraten erzielten Immunisierungseffekte schreiben Neisser & Shiga den im Filtrat enthaltenen „freien Rezeptoren“ zu. Sie rühmen von ihrem so gewonnenen Impfstoff, daß Tiere die intravenöse Injektion großer Dosen (bis zu 10 ccm) ohne erhebliche Reaktion vertragen und mit lebhafter Bildung von Agglutininen und bakteriziden Substanzen antworten. Bei Kaninchen wollen sie so durch 3 intravenöse Injektionen ein Serum gewonnen haben, das einen Agglutinationstiter von 1:20000 und einen bakteriziden Titer von 0,001 hatte.

In gleicher Weise wie Neisser & Shiga ging auch Wassermann[276] vor, nur dehnte er die Extraktion der Bakterien im Brütofen auf 5 Tage aus, da ihm diese Extraktionsdauer die besten Resultate ergab. Weiterhin engte er aber das Filtrat im Vakuumapparat zur Trockene ein und erhielt so ein Pulver, von dem 0,005 g genügte, um in Wasser gelöst einem Kaninchen intravenös injiziert bei diesem eine kräftige Immunität zu erzeugen. Bei subkutanen Injektionen der Lösungen dieses Pulvers bleiben die starken reaktiven Entzündungserscheinungen aus, welche auf die Injektionen der abgetöteten Bakterienleiber gewöhnlich folgen.

Mit rein dargestellter Typhusbacillenleibersubstanz haben H. Buchner & M. Hahn[288, 289] Tiere immunisiert. Sie preßten nach der von E. Buchner für die Darstellung der Zymase aus Hefezellen angegebenen Methode große Massen von Typhusbacillen, die sie mit Kieselgur und feinem Quarzsande vermengt hatten, unter der hydraulischen Presse bei einem Druck von 400—500 Atmosphären aus und gewannen so den plasmatischen Zellsaft der Typhusbacillen, das Typhoplasmin, in reinem Zustande. Durch subkutane Injektion von

1 ccm Typhoplasmin konnten sie bei Kaninchen ein spezifisch agglutinierendes und bakterizides Serum erzeugen.

Bei den Versuchen, die wirksame Substanz der Bakterienleiber in möglichst konzentrierter Form zu gewinnen, sahen Brieger, Kitasato & Wassermann[281], daß Erhitzung der Kultur über 100° die immunisierende Wirkung aufhob. Sie engten daher ihre Typhusbouillonkulturen zunächst bei 37°, später bei 80—90° ein, und erzeugten mit absolutem Alkohol einen Niederschlag; letzteren trockneten sie im Exsikkator, lösten ihn wieder in Wasser, fällten nochmals mit absolutem Alkohol und trockneten wieder; sie erhielten so ein feines weißes Pulver, das mikroskopisch massenhafte ausgelaugte Bakterienzellen erkennen ließ und sich in Wasser leicht löste. Kleine, die Versuchstiere nur leicht krank machende Gaben dieser Lösung erzeugten bereits in 24—48 Stunden bei Mäusen und Meerschweinchen einen ganz erheblichen Immunitätsgrad. Auch Neisser & Shiga[287] konnten in ihrem Filtrat durch Alkohol- und Aetherzusatz einen weißen kristallinischen Niederschlag erzeugen, der sich in Wasser wieder löste und im Tierversuch deutlich toxisch wirkte.

Prophylaktische Typhusimpfungen beim Menschen.

Sehr zahlreich sind die Versuche, den Menschen mittels Typhusbacillen gegen den Typhus abdominalis zu immunisieren.

Nach dem Vorgange von Haffkine, welcher im Anschlusse an ähnliche Versuche Ferrans in Indien gegen die Cholera ausgedehnte Schutzimpfungen mittels Injektion von Choleravibrionen an Menschen mit Erfolg ausgeführt hatte, impfte zunächst Wright[294a] Menschen gegen Typhus mit Typhusbacillen und zwar mit abgetöteten. Wright berücksichtigte hierbei hauptsächlich die klinische Seite der Frage, suchte die bei der Typhusschutzimpfung entstehenden lokalen Reizerscheinungen durch Verabreichung von Calcium zu verringern und veröffentlichte die von ihm bei diesen Typhusschutzimpfungen am Menschen beobachteten Veränderungen des Agglutiningehalts im Blutserum erst im Januar des folgenden Jahres. Inzwischen hatten aber Pfeiffer & Kolle 290 ihre sehr ausgedehnten systematischen Untersuchungen über Typhusschutzimpfungen am Menschen mitgeteilt und anknüpfend an frühere Arbeiten, deren grundlegende Bedeutung bereits weiter oben (S. 839 ff.) gebührend gewürdigt wurde, eine breite wissenschaftliche Basis für die Typhusschutzimpfung des Menschen geschaffen.

Pfeiffer & Kolle stellten ihren Impfstoff in der Weise her, daß sie eine gutgewachsene Schrägagarkultur eines hochvirulenten Typhusstammes in 10 ccm 0,85-proz. Kochsalzlösung aufschwemmten (1 ccm der Aufschwemmung enthielt dann ca. 1 Oese Kultur). Die Aufschwemmung wurde für mehrere Stunden einer Temperatur von 56° C ausgesetzt, um die Bakterien abzutöten. Die erfolgte Abtötung der Typhusbacillen kontrollierten die Untersucher durch Einsaat einiger Tropfen der Aufschwemmung in Bouillonröhrchen, die für 24 Stunden in den Brütofen kamen. Wenn die Röhrchen steril geblieben waren, so wurde zu der Aufschwemmung 0,5 Proz. Karbol hinzugefügt. Damit war der Impfstoff fertig. Auf die subkutane Injektion von 1 ccm Impfstoff (= 2 mg Typhuskultur) reagierten die Versuchspersonen mit Frösteln, Schwindelgefühl, Unbehagen, lokalem Schmerz an der Injektionsstelle, abendlicher Temperatursteigerung bis 38,5° und unruhigem Schlaf. Nach 2mal 24 Stunden war ihr Zustand wieder normal.

Der Erfolg der Impfung war folgender: Vor der Injektion hatte das Serum der Versuchspersonen gegen Typhusbacillen einen bakteriziden Titer von 0,3 bis 0,5, sowie einen Agglutinationstiter von 1:10. Am 11. Tage nach der Injektion betrug der bakterizide Titer der entsprechenden Sera 0,075—0,01, während die Agglutination noch in den Serumverdünnungen von 1:50 bzw. 1:500 bis 1:1000 erfolgte. Pfeiffer & Kolle empfehlen ihr Verfahren besonders zur Immunisierung von ins Feld ziehenden Truppen, sowie von besonders gefährdeten Personen, wie Aerzten, Krankenwärter u. a. Praktisch erprobt

wurde das PFEIFFER-KOLLEsche Verfahren bei der Südwestafrikanischen Expedition, für welche der Impfstoff durch mehrstündiges Erhitzen auf 60° sterilisiert wurde. Bei den Geimpften traten 5,09 Proz., bei den Nichtgeimpften 9,84 Proz. Typhusfälle auf. Die Impfung erzeugte außerdem eine ausgesprochen günstige Wirkung auf den Krankheitsverlauf. Bei der Impfung selbst wurde regelmäßig eine starke lokale Entzündung und Anstieg der Temperatur (bis zu 40,5°) beobachtet. Weitere Einzelheiten über die zum Teil sehr starken Impfreaktionen sind bei KUTSCHER[140] zu finden.

Wie sich KOLLE & LENTZ[291] neuerdings überzeugen konnten, kann bei Malariakranken die Injektion des PFEIFFER-KOLLEschen Typhusimpfstoffs insofern unangenehm wirken, als durch sie ein heftiger Fieberanfall ausgelöst werden kann. Man wird deshalb bei der Immunisierung von Leuten, die an Malaria leiden oder gelitten haben, hierauf vorbereitet sein und die Betreffenden zweckmäßig aufmerksam machen müssen.

PFEIFFER & MARX[290] wiesen nach, daß man den Typhusimpfstoff (mit Phenolzusatz) beliebig lange, auch bei höherer Temperatur, aufbewahren kann, ohne daß er seine immunisatorische Kraft einbüßt, doch machten sie die Beobachtung, daß nach Injektionen von längere Zeit konserviertem Impfstoff die Bildung von Agglutininen ausbleibt, während die bakteriziden Stoffe in gleicher Weise wie nach der Injektion frisch bereiteten Impfstoffs gebildet werden.

Auch BASSENGE & RIMPAU[293] hatten gute Erfolge mit der aktiven Immunisierung von Menschen gegen Typhus erzielt, sie verwandten jedoch statt der einmaligen Injektion einer großen Dosis öfter wiederholte Injektionen kleinerer Dosen ($^1/_{50}$—$^1/_{20}$ Oese) des PFEIFFER-KOLLEschen Impfstoffes. Da sie aber nicht nur zur Immunisierung ihrer Versuchspersonen, sondern auch zur Prüfung der durch die Immunisierung erzielten Agglutinationskraft des Serums ihrer Versuchspersonen nicht hochvirulente Typhusbacillen, sondern, wie sie ausdrücklich hervorheben, einen längere Zeit fortgezüchteten und dadurch in seiner Virulenz abgeschwächten und leicht agglutinablen Typhusstamm verwandten, ferner auch die Bestimmung der bakteriziden Kraft der Sera ihrer Versuchspersonen nur gegen die einfach tödliche Kulturdosis oder ein geringes Mehrfaches derselben vornahmen, so ist es schwierig, einen Vergleich zwischen ihren Resultaten und denen von PFEIFFER & KOLLE erzielten zu ziehen. Jedenfalls war die bakterizide Kraft der Sera ihrer Versuchspersonen bei Prüfung mit einem hochvirulenten Stamm im allgemeinen geringer als diejenige bei den Versuchspersonen von PFEIFFER & KOLLE. Auch sie beobachteten bei einer ihrer Versuchspersonen, die in den Tropen Malaria überstanden hatte, nach der Injektion des Impfstoffs eine außerordentlich heftige Fieberreaktion, die sie als Malariaanfall deuten. SHIGA* hatte einige Immunisierungsversuche am Menschen mit dem von NEISSER und ihm[287] hergestellten Hitzeextrakt aus Typhusbacillen angestellt, welches „freie Rezeptoren" enthalten soll. Auch SHIGA will gute Resultate mit seiner Methode gehabt haben; vor allem soll aber die Reaktion des Menschen auf die Injektionen des Extraktes im Vergleich zu der nach Injektion abgetöteter Bacillen folgenden minimal sein.

Unabhängig von PFEIFFER & KOLLE gelangten WRIGHT & SEMPLE[294] bei Benutzung des schon früher von WRIGHT[294a] gebrauchten Typhusschutzimpfungsverfahrens zu gleichen Resultaten wie jene Autoren.

Zur Herstellung des Impfstoffes hatte WRIGHT jedoch nicht Agarkulturen, sondern Bouillonkulturen verwendet, die er in großen Flaschen 2—3 Wochen lang bei 37° hielt. Den Inhalt mehrerer Flaschen mischt er und tötet die Bacillen im Wasserbade bei 60° ab. Ergibt eine Prüfung der Bouillonkultur ihre völlige Sterilität, so setzt er 0,5 Proz. Karbol hinzu. Von diesem Impfstoff spritzt WRIGHT 0,5—1,5 ccm als erste Dosis ein, je nach der Bakteriendichte, die er nach der Durchsichtigkeit des Impfstoffes in dünner Schicht mittelst eines komplizierten Verfahrens abschätzt, und nach der Toxizität, die er im Tierversuch an Meerschweinchen von 250—300 g bestimmt. WRIGHT[295] machte darauf aufmerksam, daß nach Injektion zu großer Dosen seines Impfstoffes, auf welche eine sehr starke Reaktion folgte, die Bildung der Immunsubstanzen ausblieb oder erst spät auftrat, er hält es daher für wichtig, die Injektionen nicht zu groß zu wählen. In jedem Falle empfiehlt er, auf die erste Injektion nach 8—14 Tagen eine zweite folgen zu lassen, um einen recht kräftigen Schutz zu erzeugen.

Wassermann[276] hat durch sehr interessante Untersuchungen nachgewiesen, daß es zur Erzeugung hoher Immunitätsgrade nicht darauf ankommt, möglichst virulente Typhusstämme zu verwenden, sondern vielmehr solche, welche möglichst viele Rezeptoren zu binden imstande sind. Er schlägt deshalb vor, zur Immunisierung solche Stämme zu wählen, welche aus einem Typhusimmunserum (die Sera verschiedener Tierarten verhalten sich hierin gleich) möglichst große Mengen von Immunsubstanzen zu binden und zu entfernen vermögen. Da aber verschiedene Typhusstämme hierin, sowie bezüglich des Vermögens, bei der Immunisierung die Bildung der Immunsubstanzen anzuregen, sich verschieden verhalten, so empfiehlt Wassermann zur aktiven Immunisierung nicht einen einzigen, sondern Gemische von verschiedenen Typhusstämmen von guter Rezeptoren bindender Kraft zu verwenden.

Wright[296] schätzt die Dauer der durch die Typhusschutzimpfung erzeugten Schutzwirkung auf Grund seiner Beobachtungen in Indien, wo seit 1898 die Impfungen bei den englischen Truppen vorgenommen werden, auf mindestens 3 Jahre. Daß sie aber unter Umständen auch schneller wieder verschwinden kann, geht aus einer Beobachtung von Marx[34] hervor, nach welcher ein Laboratoriumsdiener, den Marx selbst immunisiert hatte und dessen Serum 12 Tage nach der Impfung einen bakteriziden Titer von 0,025 hatte, 3 Monate später sich mit derselben Typhuskultur, die zur Immunisierung gedient hatte, infizierte und an Typhus erkrankte. Auch Crombie[297] beobachtete eine Erkrankung an Typhus 6 Monate nach der Schutzimpfung. Ein Militärarzt erkrankte, trotzdem sein Blut $^1/_2$ Jahr nach der Schutzimpfung noch Agglutinine enthielt, 14 Tage nachdem dies festgestellt war, an Typhus.

Jedenfalls sprechen die statistischen Zusammenstellungen, welche Wright[295–296, 298–300] über die Wirkungen der Impfungen bei den in Indien, Aegypten, Cypern und Südafrika stehenden englischen Truppen gibt, sehr für den hohen Wert der aktiven Typhusimmunisierung. Betrugen doch prozentualiter berechnet unter sonst gleichen äußeren Bedingungen die Zahlen der Typhuserkrankungen bei den Geimpften nur etwa den 3. Teil, die Zahlen der Typhustodesfälle bei ihnen sogar nur den 6. Teil der entsprechenden Zahlen bei den Nichtgeimpften. Uebersichtliche Zusammenstellungen der Resultate von Wright geben Marx[34], Dieudonné[289], Naumann[301] und Wright[302] selbst.

Den wenigen Beobachtern, Elliot & Washburn[303] und Melville[304], welche keine Einwirkung der Schutzimpfung auf die Erkrankungsziffer und den Ablauf der Krankheit beobachtet haben wollen, stehen mit Wright eine große Zahl objektiver Beobachter gegenüber, welche sich in durchaus günstigem Sinne über den Wert der Schutzimpfung äußern.

So sah Tooth[305] bei den Aerzten und dem Pflegepersonal des Portland-Hospitals, daß von 28 Geimpften nur 7 an Typhus erkrankten und niemand starb, während von 13 Nichtgeimpften 9 erkrankten und einer starb. Unter den Erkrankten des Hospitals betrug die Mortalität bei den Geimpften 7,4 Proz., die der Nichtgeimpften 14 Proz. Im allgemeinen verlief die Krankheit bei den Geimpften leichter als bei den Nichtgeimpften, eine Beobachtung, die auch Crombie[290] gemacht hat.

In gleicher Weise spricht die Beobachtung von Marsden[299] für den Wert der Schutzimpfungen. Während er vor Einführung der Schutzimpfung bei seinem Pflegepersonal in 5 Jahren 23 Typhusinfektionen beobachtete, kam nach ihrer Einführung in den nächsten 9 Monaten keine einzige Typhuserkrankung unter dem Pflegepersonal

mehr vor. Auch STEVENSON[307], BOYD[308], OSBORN[309] und CAYLEY[310] berichten über gute Erfolge mit der Schutzimpfung nach WRIGHT.

Auch TOOTH und BOYD sprechen sich für die Wiederholung der Impfung aus. Nach BOYD soll die Reaktion nach der zweiten Impfung wesentlich schwächer sein als die nach der ersten Impfung. Allseitig wird übereinstimmend anerkannt, daß die Schutzimpfung mit abgetöteten Typhuskulturen absolut ungefährlich ist.

Sind demnach die mit dem PFEIFFER-KOLLEschen und mit dem WRIGHTschen Typhusimpfstoff erzielten praktischen Erfolge durchweg als günstig zu bezeichnen, so konnten sie doch nicht als vollkommen befriedigend angesehen werden, da Impfungen mit diesen älteren Impfstoffen häufig sehr starke Nebenwirkungen und selten einen vollkommenen Schutz gegen Typhus mit sich brachten*).

Die intrakutane Einführung von irgendwelchen fremden Stoffen führt nach den zuerst von P. RÖMER[311] veröffentlichten und später von vielen anderen Autoren bestätigten Beobachtungen unvergleichlich viel eher als die subkutane Injektion zu einer starken lokalen Reaktion, es sei nur an die so außerordentlich verschiedene lokale Wirkung des subkutan und des nach PIRQUET intrakutan angewendeten Tuberkulins erinnert. Bei den Roseolen Typhuskranker handelt es sich nun um lebende Typhusbacillen in der Haut, und trotzdem ist die von ihnen verursachte lokale Reaktion geringfügig zu nennen im Vergleich zu der sehr ausgebreiteten, starken Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit, die nach subkutaner Einspritzung der bisher bei uns üblichen Typhusimpfstoffe regelmäßig beobachtet wurde, ganz abgesehen davon, daß im Anschluß an derartige Schutzimpfungen nicht selten Lymphangitis, starke Kopfschmerzen, hohes Fieber und auch bedrohliche Kollapszustände auftraten. Diese den sonstigen Erfahrungen widersprechenden Beobachtungen von wenig reizenden intrakutanen und stark reizenden subkutanen Impfungen mit Typhusbacillen mußten den Gedanken nahelegen, daß nicht die subkutane Einspritzung von Typhusbacillen an sich, sondern die Art der Zubereitung des Impfstoffs die Ursache dieser stürmischen lokalen Erscheinungen sei.

Der einzige Unterschied zwischen den in Roseolen intrakutan und den nach Schutzimpfung subkutan liegenden Typhusbacillen besteht nun darin, daß es sich das eine Mal um lebende, das andere Mal um tote Bacillen handelt. Es war also keine oder doch eine weit geringere lokale Reaktion zu erwarten, wenn man, statt wie bis dahin abgetötete, jetzt lebende Typhusbacillen den Menschen subkutan einspritzte und somit wieder zu der Methode zurückkehrte, mit der die allerersten Immunisierungsversuche an Tieren gegen Typhus überhaupt seinerzeit von BEUMER & PEIPER[280] ausgeführt worden sind. Diesen Weg haben nun, wenn auch von anderen Ueberlegungen ausgehend, BESREDKA[312, 322], PESCAROLO & QUADRONE[313], CASTELLANI[314] u. a. eingeschlagen und konnten dabei tatsächlich ein vollständiges Ausbleiben der sonst bei Typhusschutzimpfungen so heftigen Reaktionserscheinungen feststellen. Fragen wir uns, worauf bei subkutaner Injektion die Unschädlichkeit lebender und die irritierende Wirkung abgetöteter Typhusbacillen beruht, so sind wir vorläufig nur auf Vermutungen angewiesen, es läßt sich aber die An-

*) Anm. d. Redaktion: Die neueren, sog. „modernen" Impfstoffe besitzen doch nur „theoretische" d. h. vom Verf. ihnen zugeschriebene Vorzüge und sind zum Teil nur in kleinem Umfange in der Praxis angewandt.

nahme nicht von der Hand weisen, daß diese Unterschiede in der verschiedenen Art der Vernichtung lebender und abgetöteter Typhusbacillen im Unterhautbindegewebe begründet sind. Aller Wahrscheinlichkeit nach gehen abgetötete Typhusbacillen vorwiegend extracellulär, lebende dagegen hauptsächlich intracellulär, in den Leukocyten, zugrunde und die extracelluläre Verdauung führt mehr als die intracelluläre zu einer Anhäufung toxischer Abbauprodukte des Eiweißes, wie wir sie im Pepton, β-Imidazolyläthylamin, Sepsin und Anaphylatoxin kennen gelernt haben. Da Schutzimpfungen mit diesen oder mit den anderen noch näher zu besprechenden modernen Typhusimpfstoffen eine viel bessere Schutzwirkung zeigen, als die mit den vorher genannten älteren Typhusimpfstoffen, so muß durch die bei den älteren Typhusimpfstoffen regelmäßig auftretenden lokalen Entzündungserscheinungen ein erheblicher Teil des eingespritzten Antigens zerstört und dadurch für die Anregung der Immunität ausgeschaltet werden, ähnlich wie bei der Pockenschutzimpfung ein zu tief geführter Schnitt zum Blutaustritt und zur Vernichtung des Pocken impfstoffs führt.

Trotz der guten Erfahrungen, die die oben genannten Autoren bei Impfungen mit lebenden Typhusbacillen gesammelt haben, können wir uns ebensowenig wie Vincent[316], Russell[317] u. a. zu einer Empfehlung dieses Verfahrens für die Praxis entschließen. Es scheint uns bedenklich, Massenimpfungen, um die es sich bei der Prophylaxe des Typhus häufig genug handeln wird, mit lebenden, wenn auch abgeschwächten Typhusbacillen vorzunehmen.

Eine Mittelstellung zwischen den lebenden und den älteren abgetöteten Typhusimpfstoffen nehmen die übrigen modernen Typhusvaccins ein. All den von Leishmann[315], Vincent[316], Russell[319], Levy[321], Renaud[317], Fornet[320] u.a. angegebenen Impfstoffen gemeinsam ist die schonende Art der Abtötung der Typhusbacillen. Dadurch wird erreicht, daß nicht mehr wie früher stark denaturiertes, sondern möglichst natives Eiweiß mit der Impfung in den Körper eingeführt wird. Der Impfstoff wirkt dann nicht mehr wie früher als Fremdkörper, sondern wie ein beinahe physiologischer Reiz. Leishman benützte Temperaturen von 53 ° C, Fornet von 55 ° C und Bussell von 56 ° C, die Einwirkungszeit der Temperatur wird von den drei genannten Autoren auf höchstens eine Stunde beschränkt, Levy tötet seine Typhuskulturen nicht durch Hitze, sondern durch längeres Schütteln mit Galaktose etc., Vincent durch Aether und Renaud durch ultraviolette Strahlen ab. Ferner ist all den genannten modernen Typhusimmunstoffen gemeinsam, daß sie im Gegensatz zu dem von Wright und Pfeiffer-Kolle gebrauchten Vaccin nur geringe lokale Reizerscheinungen und keine Störungen des Allgemeinbefindens hervorrufen, soweit aus den gerade in diesem Punkte nicht sehr ausführlichen Berichten hervorgeht. Da aber Ardin-Delteil[318] den Besredkaschen Impfstoff mit lebenden sensibilisierten Typhusbacillen dem von Vincent empfohlenen Vaccin wegen seiner geringeren Nebenwirkungen vorzieht und da Hartstock[323] in seinem mit Erlaubnis des nordamerikanischen Generalstabsarztes veröffentlichten Bericht über die nach Russells Angabe ausgeführten Typhusschutzimpfungen empfiehlt, die Soldaten nachmittags um 4 Uhr zu impfen, damit bis zum Morgen des nächsten Tages die Neben-

wirkungen überwunden sind, muß man annehmen, daß gerade diese beiden verbreitetsten, modernen Typhusimpfstoffe auch nicht ganz frei von Nebenwirkungen sind. Immerhin kann man aber so viel sagen, daß sich die modernen, vorsichtig abgetöteten Typhusimpfstoffe in ihrer geringen Reizwirkung den lebenden Typhuskulturen nähern.

Aus der Praxis liegen bis jetzt größere Erfahrungen erst über die Impfstoffe von Leishman, Vincent und Russell vor. Sie lauten alle außerordentlich günstig. Mit Einführung der Typhusschutzimpfung sank die auf 1000 berechnete Typhusmorbidität in Indien von 15,6 auf 2,3; in den Vereinigten Staaten Nordamerikas von 3,2 auf 0,8 und in Japan von 14,5 auf 1,0. Die Zahl der bis jetzt gegen Typhus schutzgeimpften Personen wird man auf mehrere 100 000 veranschlagen müssen. Leishman [315] berichtet, daß in den homogenen Gruppen, die der Infektion ausgesetzt waren, die Zahl der Krankheitsfälle bei Geimpften 6,6, dagegen bei Nichtgeimpften 39,5 per 1000 betrug. Vincents [325] polyvalenter, durch Aether sterilisierter Impfstoff bewährte sich in Marokko und in Avignon, wo von 1366 Geimpften keiner, dagegen unter den Nichtgeimpften 101,4 per 1000 erkrankten und 13,75 per 1000 an Typhus starben. Russells [319] Typhusimpfstoff ist in der ganzen Armee der Vereinigten Staaten obligatorisch eingeführt, mit dem Erfolg, das beispielsweise 1911 im Manöverlager in Texas unter 12 801 Geimpften nur ein Krankheitsfall auftrat, während vergleichsweise 1898 im Manöverlager in Florida 1729 Krankheits- mit 148 Todesfällen an Typhus vorgekommen waren. Im übrigen waren beide Manöverlager der Ansteckung mit Typhus aus der Nachbarschaft in fast gleicher Weise ausgesetzt.

Von der Anschauung ausgehend, daß auch die oben angedeuteten Nebenwirkungen der modernen Typhusimpfstoffe noch vermeidbar sind, da sie ja auch bei den immunisatorisch gerade besonders wirksamen Injektionen mit lebenden Typhusbacillen fehlen und daß die Vermeidung von Nebenwirkungen nicht nur erwünscht, sondern deswegen erforderlich ist, weil die mit einer lokalen Reizwirkung immer verbundene Leukocytenansammlung einen Teil des eingebrachten Impfstoffs zerstört (Pfeiffer & Bessau [265], Bail & Weil [324] u. a.), ehe er noch zur Wirkung gelangen kann, haben wir [320] selbst einen neuen, eiweißarmen Impfstoff hergestellt. Dabei legten wir die oben schon erörterte Voraussetzung zugrunde, daß die unerwünschten und nach den Erfahrungen mit lebenden Typhusbacillen doch vermeidbaren Nebenerscheinungen auf der, wahrscheinlich extracellulär vor sich gehenden Bildung toxischer Abbauprodukte des Eiweißes beruhen. Durch entsprechende Versuche konnten wir uns tatsächlich davon überzeugen, daß unter sonst gleichen Verhältnissen die Reizwirkung eines Typhusimpfstoffes proportional seinem Eiweißgehalt ansteigt. Weiterhin hielten wir es im Gegensatz zu Russell, Vincent u. a. für vorteilhaft, flüssige anstatt fester Typhuskulturen zu benutzen, weil dadurch eine Herstellung im großen, eine gleichmäßige Dosierung und eine sterile Verarbeitung zuverlässiger durchführbar sind. Der Einwand, daß flüssige Typhuskulturen schwerer steril zu verarbeiten sind, trifft sicher nicht zu; gelingt doch auch die sterile Verbreitung von Diphtherie- und anderem Heilserum ohne jede Schwierigkeit. Auch die Dosierung flüssiger Impfstoffe ist nicht

weniger genau als die fester Impfstoffe, im Gegenteil. Gleichartige flüssige Kulturen eines Typhusstammes weisen überraschend gleichmäßige Keimzellen auf, die Zählung der Keime erfolgt vor der Abtötung durch Kultur auf Gelatineplatten und nach vollkommener Fertigstellung des Impfstoffs nach dem Verfahren von Wright.

Im einzelnen gingen wir bei der Herstellung unseres eiweißfreien Typhusimpfstoffs so vor, daß wir Typhusbacillen in Langendorffscher Salzlösung kultivierten, der 0,5 Proz. Pepton zugesetzt war. In dieser Nährlösung wachsen Typhusbacillen innerhalb 24 Stunden reichlich und bauen ebenso wie in anderen Nährböden koagulables Eiweiß auf. Dieses neugebildete, vor der Einsaat von Bakterien nicht vorhandene koagulable Eiweiß scheint der Träger der spezifischen antigenen Eigenschaften zu sein. Versuche, dieses koagulable, spezifisch wirkende Eiweiß auszufällen und als Typhusimpfstoff zu verwerten, scheiterten daran, daß seine antigenen Eigenschaften durch alle bekannten Fällungsmethoden beeinträchtigt wurden. Da sich aber in weiteren Versuchen herausstellte, daß das spezifische Typhusantigen, wie ja nach den vorhergehenden Versuchen von vornherein anzunehmen war, nicht dialysabel ist, daß aber auch nach 48-stündiger Kultur noch verhältnismäßig viel Pepton in der Nährlösung zurückbleibt, das nicht zum Aufbau des spezifischen Typhuseiweißes durch die Typhusbakterien verwendet wird, so erwies es sich als zweckmäßig, die beschriebene Typhuskultur gegen dieselbe Langendorffsche Salzlösung, jedoch ohne Peptonzusatz, zu dialysieren. Dabei geht bei täglichem Wechsel der Außenflüssigkeit eine beträchtliche Menge des in der Nährflüssigkeit übrig gebliebenen Peptons in die Außenflüssigkeit über, ohne daß irgendeine Fällung in der Innenflüssigkeit einträte, durch die das spezifische Typhuseiweiß geschädigt werden könnte. Vor dem Dialysieren werden die Typhusbacillen dadurch abgetötet, daß die Kultur 55 Minuten auf 55° C, an einem in die Flüssigkeit eintauchenden Thermometer gemessen, erwärmt und dann ebenso wie die als Außenflüssigkeit dienende Langendorffsche Flüssigkeit mit 0,5 Proz. Karbol versetzt wird.

Mittels intrakutaner Injektion an Meerschweinchen nach der Römerschen Methode geprüft, ruft dieser neue eiweißarme Impfstoff keine Reaktion hervor, im Gegensatz zu den älteren (Wright, Pfeiffer-Kolle) und zu einigen modernen Typhusimpfstoffen.

Im Komplementbindungsversuch wurde von diesem Impfstoff weniger Antigen zur vollkommenen Bindung verbraucht, als von den meisten modernen Impfstoffen.

Beim Menschen ruft dieser neue, eiweißarme Typhusimpfstoff im Gegensatz zu den anderen modernen Typhusvaccins meist überhaupt *keine lokale Reaktion* und nur selten eine geringe Rötung der Einstichstelle hervor; die Ausdehnung dieser Rötung war nie größer als 0,5 cm im Durchmesser; eine Schwellung, Druckempfindlichkeit oder gar Lymphangitis, Kopfschmerzen und Fieber, wie sie bei den anderen modernen Impfstoffen nicht ausgeschlossen sind, wurden nie beobachtet.

Die eigentliche Zuverlässigkeitsprobe für Typhusimpfstoffe können nur praktische Versuche in großem Umfange bilden, diese liegen für den neuen eiweißfreien Typhusimpfstoff bisher noch nicht vor. Anhaltspunkte für die antigenen Eigenschaften eines Typhus-

impfstoffes lassen sich aber auch im kleinen gewinnen, wenn man die nach Einspritzungen des Impfstoffs im Blutserum vor sich gehenden Veränderungen verfolgt. Hierbei sahen wir regelmäßig eine frühzeitige und im Vergleich zu der Wirkung anderer moderner Typhusimpfstoffe verhältnismäßig starke Agglutininbildung beim Menschen. Untersuchungen an Tieren und Bestimmungen des bakteriologischen Titers konnten bisher noch nicht ausgeführt werden. — Auch bei Typhuskranken trat nach Injektion des neuen Impfstoffs keine Steigerung, sondern bald danach ein Abfall des Fiebers ein. — Die angewandte Dosis betrug meist 0,5 ccm am 1., 1,0 ccm am folgenden und 1,5 ccm am 3. Tage. Diese Anwendungsweise schien uns deswegen angezeigt, weil sie sich uns in früheren systematischen Versuchen zur sicheren Gewinnung hochwertiger hämolytischer und präzipitierender Sera, sowie zur Immunisierung gegen Milzbrand, dauernd bewährt hatte. Dadurch fällt die namentlich für prophylaktische Impfungen lästige Wartezeit von mehreren Wochen fort und bei therapeutischen Typhusimpfungen erscheint eine derartige Schnellimmunisierung, wie sie von uns früher[326, 217] angegeben wurde, sogar das einzig zulässige Vorgehen. — Bisher haben mit unserer Immunisierungsmethode Wiedemann[327] bei Druse und Levy & Aoki[328] bei Pneumonie gute Erfolge erzielt.

Therapeutische Typhusimpfungen beim Menschen.

Zehn Jahre nach der Entdeckung des Typhusbacillus wurden bereits die ersten Versuche zur Heilung des Abdominaltyphus durch aktive Immunisierung am Menschen angestellt, nachdem entsprechende Tierversuche zunächst mit lebenden und dann mit abgetöteten Typhusbacillen günstig ausgefallen waren. Eugen Fränkel[329] konnte 1893 über 57 Typhusfälle berichten, die er erfolgreich mit kleinen Mengen bei 60° abgetöteter Typhusbacillen subkutan behandelt hatte. Diese Behandlungsmethode kam aber zunächst in Mißkredit, da bald darauf Rumpf[330] mit abgetöteten Pyocyaneuskulturen ganz ähnliche Erfolge erzielt haben wollte, eine Mitteilung, die durch Kraus & Buswell[331] und Presser[332] allerdings nicht bestätigt werden konnte. Auch die bald darauf folgende Veröffentlichung Krügers[333] über erfolgreiche Behandlung Typhuskranker mit elektrisch abgetöteten Typhusbacillen blieb unbeachtet, trotzdem Aschoff[334] darauf hinwies, daß durch die Behandlung mit dem elektrischen Strom die in den Typhusbacillen enthaltenen Toxine in Toxoide übergeführt wurden, und daß so auf eine für den Patienten unschädliche Weise bei ihm die aktive Bildung von Typhusimmunsubstanzen angeregt sei, die dann die Heilung herbeigeführt hätten.

Auch Petruschky[335] hat durch Injektion abgetöteter Typhusbacillen versucht, Typhuskranke aktiv zu immunisieren und dadurch den Heilungsprozeß zu beschleunigen. Er ging dabei insofern schonender und zielbewußter vor als E. Fränkel, als er bei der ersten Injektion mit den Typhusbacillen gleichzeitig Typhusimmunserum injizierte, in der Absicht, eine Toxinüberlastung des Organismus zu vermeiden. Petruschky will bereits am 4. Tage nach Beginn der Behandlung ein Sinken der Temperatur und in den folgenden 3 Tagen vollkommene oder doch fast vollkommene Entfieberung erzielt haben.

Durch Zusatz von Karbol und normalem Serum hat er seinen Impfstoff einige Wochen konservieren können und gab dieses Präparat unter dem Namen „Typhoïn“ an praktische Aerzte ab.

Auch dieses Petruschkysche Präparat hat sich bisher nicht einbürgern können, aller Wahrscheinlichkeit nach deswegen, weil es ebenso wie die bisher genannten Typhusimpfstoffe lokale Reizerscheinungen und anfängliche Steigerung des Fiebers hervorruft. Eine weitere Verbreitung konnte die Behandlung Typhuskranker mit spezifischen Impfstoffen naturgemäß erst finden, nachdem es gelungen war, diese Nebenwirkungen zu beiseitigen oder doch erheblich herabzumildern. Pescarolo & Quadrone[313] glaubten dieses Ziel durch Einspritzung lebender, abgeschwächter Typhusbacillen erreicht zu haben, und trotz einer geringen, vorübergehenden Steigerung des Fiebers müssen ihre Erfolge als günstig angesehen werden. Einen weiteren Fortschritt in dieser Richtung bedeutet der sensibilisierte, lebende Typhusimpfstoff von Besredka (vgl. Alcock[322]), mit dem Ardin-Delteil[318] an 37 Typhuskranken guten Heilerfolg, nur geringe örtliche Reizung und niemals beunruhigende Allgemeinerscheinungen beobachtet haben will. Wenn auch Besredka[312] bei der Impfung von ca. 800 gesunden Personen mit seinem Impfstoff nie nachteilige Folgen und insbesondere nie die Entstehung eines Typhuswirts feststellen konnte, so macht sich doch in der Verwendung lebender Typhuskulturen zu Heilzwecken noch eine gewisse Zurückhaltung geltend (Vincent, Russell l. c.), der auch wir uns vorläufig[254] anschließen müssen. Erst die vorher schon erwähnte allgemeinere Einführung wenig reizender Impfstoffe für die Typhusprophylaxe brachte die Möglichkeit mit sich, ausgedehntere Versuche zur Heilung Typhuskranker mit vorsichtig abgetöteten Typhusimpfstoffen anzustellen. In englisch sprechenden Ländern hat diese Methode der spezifischen Typhusbehandlung bereits ihren Siegeszug angetreten und mit ganz verschwindenden Ausnahmen (Nichols[336] und Anders[337]) berichten die Autoren durchweg über gute Erfolge: Smallmann[337] 36 Typhuskranke; Semple[338] 9 Fälle; Watters & Eaton[340] 69 Fälle; Raw[341] 9; Sappington[342] 21; Duncan[343] 6; Hollis[344] 11; Callison[346] 38; Meakin & Foster[345] 41; Elliot[346] 3; Sadler[347] 52; Pollack[348], Renaud[349] und O'Connor[350] je 1 Fall und endlich Carr & Macarthur[351] 2 Fälle und Fletscher[353] 14 Typhusfälle. Danach haben also bisher 15 Autoren über mehr als 300 Typhuskranke berichtet, bei denen die aktive Immunisierung mit abgetöteten Typhusbacillen erfolgreich angewandt wurde. Ein mit unserem eiweißarmen Typhusimpfstoff behandelter Typhusfall wurde oben schon kurz erwähnt; die drei an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommenen Einspritzungen hatten keine Erhöhung der Temperatur zur Folge, am Tage nach der letzten Einspritzung fiel das Fieber lytisch ab; einen ebenso günstigen Einfluß hatte die Einspritzung unseres Typhusimpfstoffs bei mehreren anderen Typhuskranken. Näheres darüber wird an anderer Stelle im Zusammenhang berichtet werden. Ferner ist noch zu erwähnen, daß Leishman[345], vielleicht als einer der ersten, eine größere, aber nicht näher angegebene Zahl von Typhuskranken mit Typhusimpfstoff behandelt hat; auch die genannten Versuche von Smallmann sind auf seine Anregung zurückzuführen. Endlich sei daran erinnert, daß auch Typhuswirte wiederholt erfolgreich mit Typhusimpfstoffen behandelt worden sind (Houston[354],

STONE[355], ROSENBERGER[356] und SHARPLESS[357]). DAVIES & FLETCHER[358] sahen dagegen bei einem Typhuswirt nur vorübergehende Besserung nach Impfung mit Typhusbacillen. Versuche, Typhuswirte mit unserem eiweißarmen Typhusimpfstoff zu behandeln, sind im Gange; sie scheinen nicht ganz aussichtslos, da bei der völligen Reizlosigkeit des Präparats große Mengen subkutan und auch intravenös ohne Schaden eingeführt werden können.

Typhussera.

PFEIFFER & KOLLE[149] immunisierten Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen mittelst subkutaner Injektionen von in 0,85-proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmten Typhusagarkulturen, die sie durch Zusatz von Chloroform oder durch 1-stündiges Erwärmen auf 56—58° C abgetötet hatten; sie injizierten erst, nachdem sie sich durch Verimpfen einer Oese ihres Impfstoffes in Bouillon von der tatsächlich erfolgten Abtötung der Bakterien überzeugt hatten. Sie erzielten nach längerer Behandlung ihrer Tiere stark bakterizide und hoch agglutinierende Sera. DIEUDONNÉ[359] empfiehlt zur Gewinnung bakteriziden und agglutinierenden Serums die subkutane Injektion abgetöteter Typhusagarkulturen bei Ziegen und Kaninchen. MARX[34] immunisiert Kaninchen durch subkutane Injektionen großer Dosen (5 Kulturen) abgetöteter Typhusbacillen und wiederholt gegebenenfalls die Injektion nach 10 Tagen; er empfiehlt, zur Erzeugung von Typhusimmunserum Hunde zu verwenden, da er bei ihnen höhere Serumwerte erzielte, als bei Kaninchen und Ziegen. Im Berner Seruminstitut (TAVEL) werden Typhusimmunsera von Pferden gewonnen. Der Wert dieser Sera liegt besonders in ihrer hohen Agglutinationskraft (1:20000 und höher).

Schneller und kräftiger als die subkutane Injektion wirkt die intraperitoneale und besonders die intravenöse Applikation der abgetöteten oder lebenden Typhuskultur. KOLLE[360] und HETSCH[361] empfehlen besonders zur Gewinnung hochagglutinierender Sera die intravenösen Injektionen, während sie zur Herstellung bakterizider Sera die subkutanen Injektionen vorziehen. Die intravenösen Injektionen bieten den Vorteil, daß man schnell hochagglutinierende Sera erhält, die nur schwach wirksame Nebenagglutinine enthalten.

LENTZ[82] immunisierte nach dem Vorschlage KOLLEs Kaninchen mittels dreier in Intervallen von je 5—7 Tagen folgenden intravenösen Injektionen abgetöteter Typhusagarkultur. Die Tiere erhielten bei der 1. Injektion 2 Oesen (à 2 mg), bei der 2. Injektion 4 Oesen, bei der 3. Injektion 6 Oesen oder 1/2 Kultur in 2—5 ccm 0,85-proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt. 10 Tage nach der 3. Injektion wurden die Tiere entblutet. Der agglutinierende Titer so gewonnener Sera schwankte bei den einzelnen Tieren zwischen 1:5000 bis 1:20000, der bakterizide zwischen 0,005—0,01. Paratyphusbacillen (Typ. B) agglutinierten diese Sera höchstens bis zur Verdünnung 1:100 (makroskopisch nach 2-stündigem Aufenthalt der Reagenzröhrchen im Brütofen beurteilt).

Ziegen eignen sich nach den Erfahrungen von LENTZ weder für Cholera noch für Typhus zur Immunisierung mittelst intravenöser Injektionen, da bei dieser Applikationsmethode die Zellgifte dieser Bakterienarten eine außerordentlich starke Wirkung auf den Darm dieser Wiederkäuer ausüben, die zu einer tödlichen reflektorischen Herzparalyse führen kann. Bisweilen sah LENTZ wenige Stunden nach der intravenösen Injektion von Typhusbacillen bei Ziegen Darmblutungen auftreten.

KIRSTEIN[362] immunisierte Kaninchen mit Typhusbacillen, die er getrocknet, dann durch Alkohol abgetötet und nach nochmaligem Trocknen in der Kugelmühle fein zerrieben hatte, er erzielte durch zweimalige intravenöse Injektion von je 2 mg des so gewonnenen Bakterienpulvers in 1 ccm 0,8-proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt ein Serum vom Agglutinationswert 1:1000. Auch ein Extrakt aus diesen zerriebenen Bacillen, welches er dadurch gewann, daß er das Pulver in einer Mischung von reinem Glyzerin und 0,8-proz. Kochsalzlösung zu gleichen Teilen 3 Tage lang bei 37° extrahierte und das Extrakt durch Berkefeldfilter filtrierte, erzeugte bei Kaninchen agglutinierende Sera. Die Injektionen wurden von den Tieren reaktionslos vertragen, die Wirkung dieser Injektionen war aber auch schwächer als die des Bakterienpulvers selbst.

W. HOFFMANN[363] empfiehlt zur Gewinnung spezifischen Typhusserums, Kaninchen mittelst der zum Nachweise von Pestbacillen empfohlenen kutanen

Impfmethode zu immunisieren. Er reibt dabei in die rasierte Bauchhaut der Kaninchen lebende oder abgetötete Typhuskulturen ein, zunächst 3 Kulturen, nach je 5 Tagen größere Dosen. Er erzielte dabei Agglutinationswerte des Serums seiner Versuchstiere von 1 : 2000, Werte, wie er sie in gleicher Stärke mit der intraperitonealen Injektion erzielte, während die intravenöse Injektion entsprechend kleinerer Kulturmengen erheblich höher agglutinierende Sera ergab.

Diese Angaben Hoffmanns sind unter Leitung Kolles von Kasten [364] nachgeprüft und bestätigt worden. Kasten dehnte seine Untersuchungen auch auf die bakterizide Wirkung der so gewonnenen Sera aus und fand neben Agglutinationswerten von 1:500 bis 1:1000 bakterizide Wirkung noch bei Verwendung von 0,005—0,002 der Sera.

Besredka [365] immunisierte Tiere mit Typhusbacillen, welche er zunächst durch 1-stündiges Erhitzen auf 60 ° abgetötet, dann in einem hochwirksamen Typhusimmunserum agglutiniert und darauf durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von dem überschüssigen Immunserum befreit hatte. Die Tiere sollen diese Injektionen gut vertragen und sehr schnell reichliche Mengen von Immunstoffen bilden, die schon 24 Stunden nach der Injektion des Impfstoffes im Blutserum nachgewiesen werden konnten. Der mit dieser Methode erzielte Impfschutz soll von sehr langer Dauer sein.

Bail [366] fand, daß Typhusbacillen, die er aus dem Peritonealexsudat von intraperitoneal infizierten Meerschweinchen gewann, nicht oder nur unvollkommen agglutiniert wurden, eine Eigenschaft, welche die Bakterien bei Weiterzüchtung auf künstlichen Nährböden alsbald wieder verloren. Mit solchen Exsudatbakterien immunisierte Tiere lieferten ihm ein Serum, das stärker agglutinierte, als das Serum von Tieren, die mit gewöhnlichen Bouillonkulturen immunisiert waren, besonders wurden Exsudatbakterien von mit Exsudatbakterien erzeugtem Serum stärker agglutiniert als von gewöhnlichem Immunserum.

Lediglich agglutinierende Sera erzielten E. Fränkel & Otto [367], sowie Remlinger an Hunden, denen sie Typhusbacillen per os gaben. Bakterizid wirkten die Sera so behandelter Tiere nur sehr schwach oder gar nicht, im Gegensatz zu der durch intraperitoneale Injektion der Typhusbacillen erzeugten Immunität, bei welcher Fränkel & Otto im Blutserum reichliche bakterizide Stoffe fanden.

Brieger [368] stellte einen Impfstoff durch 3mal 24-stündiges Extrahieren von Typhuskulturen mit Ammoniumsulfatlösung her, welche durch Zusatz einer Lösung von Ammoniumbikarbonat und Ammoniumkarbonat schwach alkalisch gemacht worden war. Das Extrakt wurde nachher durch Pukallfilter filtriert. Tiere vertrugen Injektionen großer Dosen dieses Impfstoffes ohne wesentliche Reaktion und bildeten, wie Schütze [370], sowie Brieger & Mayer [369] zeigen konnten, große Mengen von Typhusagglutininen, jedoch keine bakteriziden Stoffe. Nach Injektion von 20—30 ccm Extrakt zeigte das Serum der behandelten Tiere Agglutinationswerte von 1 : 25 000. Nach kurzem Verweilen des Titers auf dieser Höhe sank er jedoch rasch ab und konnte im Gegensatz zur Immunisierung mit abgetöteten Bakterien dann nicht wieder durch neue Injektionen des Impfstoffes hochgetrieben werden. Nach Untersuchungen von Kraus & Joachim [371] hat das mit dem Briegerschen Impfstoff hergestellte Serum auch präzipitierende Wirkung.

Umgekehrt hatten Widal & Nobécourt [372] durch Injektion des Urins von Typhuskranken bei weißen Mäusen und Meerschweinchen wohl geringe Schutzkraft, aber nie agglutinierende Wirkung des Serums erzeugen können.

Joos [373] weist darauf hin, daß die agglutinable (agglutinogene) Substanz der Typhusbacillen aus zwei verschiedenen Körpern sich zusammensetzt, einem thermolabilen Teil, α-Agglutinogen, welcher beim Erwärmen der Typhusbacillen auf 60 ° und darüber zugrunde geht, und einem thermostabilen Teil, β-Agglutinogen, welcher höheren Temperaturen widersteht. Das α-Agglutinogen ist der wirksamere Bestandteil und liefert bei der Agglutination die großen lockeren Flocken, während das β-Agglutinogen nur kleine feste Flöckchen bildet. Junge Kulturen sollen fast nur α-Agglutinogen, alte dagegen sehr viel β-Agglutinogen enthalten. Diesen beiden Substanzen entsprechen im Immunserum das thermostabile α-Agglutinin, das nach neueren Untersuchungen von Kraus & Joachim [379] identisch ist mit dem alkohollöslichen K-Koagulin von Pick, bzw. das thermolabile β-Agglutinin, identisch mit dem alkohol-unlöslichen A-Koagulin Picks. Joos empfiehlt deshalb, zur Immunisierung stets möglichst junge Typhuskulturen zu wählen und sie bei 56—58 ° C abzutöten oder, wo dies nicht mit Sicherheit zu erzielen ist, die Abtötung durch Chloroform, Formol oder Toluol zu bewirken.

Eine Einschränkung erfährt die obige Angabe von Joos durch die Untersuchungen von PALTAUF[373], welcher gerade mit Typhuskulturen, die er durch 1-stündiges Erhitzen auf 62° abgetötet hatte, sehr hohe Agglutinationswirkung im Serum seiner Versuchstiere erzielte.

Andererseits wurden von FORNET & POTRER[224] und FORNET & MÜLLER[217] ganz analoge Verhältnisse bei Opsoninen, Präzipitinen und Präzipitinogenen aufgedeckt, indem sie die gleichzeitige Anwesenheit von mehreren gegen Hitze verschieden empfindlichen Opsoninen, Präzipitinen und Präzipitinogenen nachweisen konnten.

Auf Grund der Erfahrung, daß bei der üblichen Herstellung von Immunserum die Versuchstiere häufig während der Immunisierung sterben und ausgehend von der Anschauung, daß dieser Tod auf die Zusammenwirkung der bereits gebildeten Immunstoffe mit dem von neuem einverleibten Antigen zurückzuführen ist, versuchten FORNET & MÜLLER[183, 187] die Tierverluste dadurch zu vermeiden, daß sie den Tieren alles Antigen zu einer Zeit beibrachten, wo die Immunkörperbildung noch nicht fortgeschritten war. Sie injizierten daher an drei aufeinanderfolgenden Tagen 1, 2 und 3 Oesen oder je noch der Giftigkeit des Stammes $^1/_{10}$, $^1/_5$ und $^1/_2$ einer Typhusagarkultur Kaninchen intravenös und erhielten damit fast regelmäßig sehr hochwertige Sera, eine Beobachtung, die bald darauf von BONHOFF & TSUZUKI[375], TSUZUKI[376], MIESSNER & TRAPP[377], WIEDENMANN[378] u. a. bestätigt werden konnte.

Impfungen mit Typhusserum am Menschen.

Die spezifische Beeinflussung der Typhuserkrankung durch eine rationelle Serumtherapie hat, abgesehen von den noch später zu besprechenden Versuchen von CHANTEMESSE, bisher noch keine wesentlichen Erfolge gezeitigt.

Die ersten, welche auf diesem Wege vorgingen, waren CHANTEMESSE & WIDAL[379]. Ihre Versuche mit dem Serum von künstlich gegen Typhusbacillen immunisierten Meerschweinchen schlugen jedoch gänzlich fehl. Das gleiche Schicksal hatten die Versuche von F. KLEMPERER & LEVY[380]. Die ersten Untersuchungen dieser Forscher sind insofern bemerkenswert, als sie die Vorläufer für die jüngst von v. BEHRING empfohlene Methode der Uebertragung von Immunsubstanzen durch die Milch immuner Tiere darstellen. KLEMPERER & LEVY hatten nämlich anfangs die Idee, durch die Milch von hoch gegen Typhusbacillen immunisierten Ziegen einen günstigen Einfluß auf den Ablauf der Typhuserkrankung erzielen zu können. Der Immunisierungswert der Milch erwies sich aber als zu gering. Auch die später von denselben Forschern versuchte subkutane Injektion von Serum hoch gegen Typhus immunisierter Hunde hatte keine nachweisbare Einwirkung auf den Krankheitsverlauf. BEUMER & PEIPER empfahlen dann auf Grund günstig ausgefallener Tierversuche ihr „antitoxisches" Hammelserum zur Behandlung des Typhus. BÖRGER hatte jedoch mit diesem Serum keine Erfolge. Gleich geringe oder doch recht zweifelhafte Wirkung sahen FRANC POPE[381], BASKETT[382], COOPER[383], BOKENHAM[384] und COWEN[385] von einem angeblich antitoxisch wirkenden, von der Firma BORROUGHS, WELLCOME & Co. bezogenen Typhusserum. Ueber bessere Erfolge berichten SPIRIG[386] und DU MESNIL[387], welche ein vom Berner Seruminstitut (TAVEL) bezogenes durch Immunisierung von Pferden gewonnenes Serum verwandten. Sie sahen nach Injektion von 10—40 ccm des Serums staffelförmigen Abfall der Temperatur. Die Seruminjektionen mußten öfter wiederholt werden.

Angeregt durch die Untersuchungen von R. STERN[396] machte HAMMERSCHLAG[389] den Versuch, durch Injektion von Typhusrekonvaleszenten-Serum die Typhuserkrankung günstig zu beeinflussen, jedoch ohne Erfolg. Wie er berichten auch v. JACKSCH[388], POLLACK[390] und JEZ[391] über negative Resultate

mit dieser Methode; dagegen glauben Weissbecker[392], Walger[393], Walker[394] und Silvestri[395] eine günstige Wirkung des Rekonvaleszentenserums beobachtet zu haben; die wenigen von ihnen so behandelten Fälle lassen jedoch in Anbetracht des wechselvollen Verlaufes der Typhuserkrankung auch eine andere Deutung zu und können zunächst keinen Anspruch auf Beweiskraft machen.

Die geringen Erfolge der eben geschilderten serumtherapeutischen Versuche glaubt Wassermann[397] durch den Mangel der benutzten Sera an genügendem aktivierenden Komplement erklären zu können. Sein Vorschlag, diesen Mangel durch Zusatz von frischem komplementhaltigen Rinderblut ausgleichen zu können, dürfte jedoch beim Menschen wegen der großen Mengen hierzu nötigen fremdartigen Serums undurchführbar sein (Marx[34]).

Pfeiffer & Kolle wiesen dann darauf hin, daß es sich bei allen diesen Versuchen um die Verwendung bakterizider Sera handelte und daß solche Sera unter Umständen, anstatt eine Heilung herbeizuführen, im Gegenteil durch rapide Auflösung der Typhusbacillen in dem Körper des Kranken diesen mit den giftigen Leibessubstanzen der Bacillen zu überschwemmen und so den Krankheitszustand zu verschlimmern imstande waren.

Daraufhin versuchten die meisten Autoren, diese giftigen Leibessubstanzen der Typhusbakterien aufzuschließen und mit ihnen giftneutralisierende Sera zu gewinnen.

Matthes[398, 399] benutzte mit Pepsin verdaute Typhusbacillen (Fermotoxin von Gottstein) zur Immunisierung seiner Tiere und erhielt so ein nicht bakteriolytisch wirkendes Serum, von dem 0,002 ccm gegen die doppelte tödliche Dosis schützten.

Auch Lüdke[400] sah mit einem ganz ähnlich von Ziegen gewonnenen Typhusschutzserum gute Erfolge, bei 17 unter 29 so behandelten Typhuskranken beobachtete er danach eine Absenkung des Fiebers.

Kraus[401] ging ebenfalls von dem Gedanken aus, ein hauptsächlich entgiftetes Typhusserum herzustellen, er immunisierte Pferde mit möglichst giftigen Typhuskulturen.

Kraus & Stenitzer[402], Forssmann[403] und Herz[404] veröffentlichten günstige Beobachtungen mit dem Krausschen Serum. Aronson[405] legt den Hauptwert auf die anti-aggressiven Eigenschaften seines mit einem eigentümlich wachsenden Typhusstamm erzielten Serums.

Mit einem von Garbat & Meyer angegebenen und von den Höchster Farbwerken hergestellten Typhusserum machten Rommel & Herrmann[406] bei der großen Typhusepidemie in Schneidemühl 1911 keine günstigen Erfahrungen. —

Chantemesse[407] hatte schon 1898 berichtet, daß es ihm gelungen war, durch Züchtung von Typhusbacillen auf einer Milzmazeration und nachfolgender Filtration ein stark wirkendes Gift aus Typhusbacillen zu gewinnen. Durch Behandlung von Pferden mit diesem Toxin und weiterhin mit sehr großen Dosen lebender Typhusbacillen erzielte er ein Serum, das sich ihm therapeutisch außerordentlich wirksam erwies. Bei 1000 mit diesem Serum behandelten Typhuskranken hatte er nur 4,3 Proz. Todesfälle, während sie bei den in anderen Pariser Krankenhäusern nach der üblichen Methode behandelten Fällen über 18 Proz. betrug. Trotzdem diese Mitteilungen von Chantemesse durch Josias[408], Brunow[409] und du Mesnil[410] in mehr oder weniger großem Umfange bestätigt wurden, ist das Serum bisher von anderer Seite nicht häufiger angewendet worden, was seinen Grund in den wenig eingehenden Mitteilungen von Chantemesse über die Art seines Serums, aber auch in dem Umstande haben

mag, daß nur wenige Tropfen dieses Serums zur Heilung genügen sollten. Eine Erklärung hierfür würde die auch schon von Wright vermutete Möglichkeit bilden, daß das Serum von Chantemesse gleichzeitig als Impfstoff anzusehen ist, da die serumspendenden Tiere mit so außerordentlich hohen Dosen abgetöteter und lebender Typhusbacillen behandelt werden. Es würde sich dann bei dem Chantemesseschen Präparat weniger um ein Typhusserum als um ein sensibilisiertes Typhusvaccin handeln, mit dem ja auch von anderer Seite (Besredka) bei verhältnismäßig kleinen Dosen gute Erfolge erzielt wurden. Es empfehlen sich daher trotz der entgegenstehenden Bedenken ausgedehntere Versuche mit dem „Typhusserum" von Chantemesse, wenn sie nicht etwa an der schweren Zugänglichkeit des Materials scheitern.

Einen ganz eigenartigen Weg, eine spezifische Behandlung des Typhus herbeizuführen, schlug Jez[391] ein. Von der Wassermannschen Entdeckung, daß als die Bildungsstätten der Typhusimmunsubstanzen die blutbildenden Organe anzusehen sind, ausgehend, stellte er sich aus Knochenmark, Milz, Thymus, Hirn und Rückenmark von hoch gegen Typhusbacillen immunisierten Kaninchen einen Extrakt her; die Organe wurden im Mörser zerrieben, sodann mit einer Mischung von Kochsalz, Alkohol und Wasser vermengt und so für 24 Stunden in den Eisschrank gestellt, alsdann wurde filtriert.

Das Filtrat, eine serumartige, ziemlich klare, rötlichgelbe Flüssigkeit, verwandte Jez zunächst zu Einspritzungen. Nachdem er sich im Tierversuch von der schützenden Kraft des Extraktes überzeugt hatte, wandte er ihn auch bei typhuskranken Menschen an. Hier blieb der erhoffte Erfolg zunächst aus, so lange Jez den Extrakt dem Patienten subkutan injizierte. Dagegen wirkte der Extrakt angeblich gut bei Darreichung per os. In wenigen Tagen soll die Temperatur zur Norm zurückkehren, der Puls sich verlangsamen und kräftigen und das Sensorium frei werden.

Jez sieht die Hauptwirkung seines Extraktes in dessen giftbindenden Eigenschaften. Nach den Untersuchungen von Markl[411] dagegen besitzt der Extrakt keine antitoxischen, sondern lediglich bakterizide Eigenschaften, und zwar in geringerem Grade als das Serum der Tiere, deren Organe zur Erzeugung des Extraktes gedient haben.

Zurzeit gehören zur Behandlung eines Kranken noch 500—800 ccm Extrakt; da letzterer noch sehr teuer ist (250 ccm kosten 25 Mark), so ist diese Methode der Typhusbehandlung sehr kostspielig. Das Extrakt wird im Berner Serum-Institut fabrikationsmäßig hergestellt.

Ganz hervorragende Erfolge will Eichhorst[412] mit diesem Extrakt bei der Behandlung von 12 Schwerkranken gehabt haben. Er hebt besonders die auffallende Einwirkung auf das Allgemeinbefinden, das Sensorium und Fieber hervor. In gleichem Sinne sprechen sich Jez & Kluck-Kluczycki[413] aus. In einer weiteren Arbeit aus der Eichhorstschen Klinik in Zürich berichtet Esslinger[414] über die Wirkung des Jezschen Extraktes bei 16 schweren Typhusfällen. In 6 von diesen trat die heilende Wirkung des Medikamentes nicht so prompt ein, in einem von ihnen versagte sie ganz. Auch Casardi[415] will gute Erfolge vom Jezschen Extrakt gesehen haben. Ungünstig äußert sich dagegen Pometta[416]. Von 6 mit dem Extrakt behandelten Kranken ließen 3 überhaupt keine Wirkung des Medikamentes erkennen, während es bei den 3 übrigen zweifelhaft blieb, ob der günstige Ausgang der Krankheit auf Rechnung der spezifischen Behandlung zu setzen war. Lentz hat bei gesunden Typhusbacillenträgern eine Einwirkung des Jezschen Extraktes auf die Ausscheidung der Typhusbacillen nicht beobachtet. Bevor ein endgültiges Urteil über dieses Heilmittel abgegeben werden kann, müssen jedenfalls weitere ausgedehnte Beobachtungen abgewartet werden. Die guten Erfolge, von welchen Eichhorst berichtet, ermuntern immerhin zur weiteren Anwendung dieses immerhin unschädlichen Mittels bei Typhuskranken.

Konservierung von Serum.

Einen schwierigen Punkt für die Anstellung der Agglutination bildet die Erhaltung eines hochwertigen Serums. Sowohl steril wie

mit Karbolzusatz konserviertes Serum büßt in verhältnismäßig kurzer Zeit einen allmählich immer größer werdenden Prozentsatz seiner Agglutinationskraft ein. Es beruht dies nach Eisenberg & Volk [417], Wassermann [418] und Bail [419, 420] auf einem Verlust der zymophoren Gruppe des Agglutinins (s. über diese Erscheinung das Kapitel: Agglutination).

Um diesem Uebelstande abzuhelfen, hat Kolle [421] empfohlen, das Serum in einem Vakuumapparat bei einer 37° nicht übersteigenden Temperatur zu trocknen und das Serum in diesem Zustande aufzubewahren. Zur leichteren Handhabung und trocknen Konservierung schmilzt Kolle abgewogene Quantitäten des Trockenserums (0,2 g = 2 g ursprünglichen Serums) in kleine Glasröhrchen ein. Das so konservierte Serum wird zum Gebrauch zunächst in der 10-fachen Menge destillierten Wassers gelöst, um das ursprüngliche Serumvolumen wiederherzustellen; die Lösung geht leicht vor sich und ist in ca. 10 bis 15 Minuten vollendet. Zur weiteren Verdünnung des Serums wird dann 0,85-proz. Kochsalzlösung (zur Agglutination) oder Bouillon (für den Pfeifferschen Versuch) hinzugefügt.

So getrocknetes Typhusserum, von Kaninchen gewonnen, hat Lentz jahrelang aufbewahrt, ohne daß es an seinem Agglutinationstiter Einbuße erlitten hätte. Auch in tropischem Klima erhält es sich, wie Martini berichtet, jahrelang unverändert.

Eine andere Methode der Trockenkonservierung von Serum empfiehlt Jacobsthal [422]. Er tropft aus einer Tropfpipette, deren Tropfengröße er genau berechnet hat, je einen Tropfen des zu konservierenden Serums auf einen kleinen Streifen Fließpapier und läßt den Tropfen im Exsikkator bei 37—65° trocknen. Bei einer Prüfung so behandelten Serums 7 Monate nach der Eintrocknung erwies sich sein Agglutinations- und Präzipitationstiter gleich hoch mit seinem ursprünglichen Wert. Die serumhaltigen Papierstreifen müssen vor Feuchtigkeit und Licht geschützt aufbewahrt werden. Zum Gebrauch bringt Jacobsthal einen serumgetränkten Papierstreifen in physiologische Kochsalzlösung, und zwar in eine einem bestimmten Multiplum der Serumtropfen entsprechende Menge. Das Einbringen des Streifens in die Kochsalzlösung muß langsam geschehen, damit sich der Streifen gleichmäßig mit dem Lösungsmittel durchtränkt.

Der Papierstreifen verbleibt zur Lösung des Serums $1^1/_2$ Stunde in der Kochsalzlösung. Die so bereitete Lösung dient dann zu weiteren Verdünnungen. Als einen Vorzug seiner Methode hebt Jacobsthal hervor, daß sein so konserviertes Serum sich sowohl durch $^3/_4$-stündiges Erhitzen auf 56° sowie durch schnelles Durchziehen der Papierstreifen durch eine Bunsenflamme sterilisieren lasse, ohne wesentlich an seinem Titer einzubüßen. Das Serumpapier ist bei Merck-Darmstadt erhältlich.

Vererbung der Typhusimmunität.

Auch für die Entscheidung der Frage nach der Vererbung der Typhusimmunität von Mutter auf Kind haben die Untersucher sich bisher auf den Nachweis von Immunsubstanzen beschränken müssen. Vor allem wurde der Nachweis der Agglutinine im kindlichen Serum zur Klärung dieser Frage herangezogen.

Die Angaben über das Auftreten von Typhusagglutininen im Blute von Kindern solcher Mütter, die kurz vor oder während der Entbindung an Typhus litten, sind sehr widersprechend. Zängerle[423] fand in einem Falle, in dem eine typhuskranke Frau in der 3. Woche der Krankheit ein ausgetragenes Kind gebar, am 2. Tage nach der Entbindung bei Mutter und Kind positiven Widal. Jehle[424] und Gaehtgens[426] (Literatur) fanden dagegen in dem Blutserum von Föten typhuskranker Mütter gar keine oder nur geringe Agglutinationswirkung auf Typhusbacillen, auch wenn die Erkrankung der Mutter in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft eintrat und das mütterliche Serum stark agglutinierte. Mahrt[160] sah bei einer in der 2. Woche der Typhuserkrankung entbundenen Frau 6 Tage nach der Entbindung in dem Serum der Mutter Agglutination von Typhusbacillen in der Verdünnung 1:40, während zu gleicher Zeit das kindliche Serum in der Verdünnung 1:10 Typhusbacillen unbeeinflußt ließ. Dagegen fiel $1^1/_2$ Woche später die Reaktion mit dem Serum des Kindes in der Verdünnung 1:40 positiv aus, ohne daß das Kind an Typhus erkrankt war; es war jedoch in der Zwischenzeit von der Mutter genährt worden, deren Milch noch in der Verdünnung 1:30 Typhusbacillen typisch agglutinierte. Es war hier also nach Analogie des bekannten Ehrlichschen Ammenversuches[425] an Mäusen, die gegen Abrin, Ricin und Robin immunisiert worden waren, zu einer Uebertragung der Agglutinine durch die Muttermilch auf das Kind gekommen.

Die gleiche Beobachtung des Ueberganges der Agglutinine von der Mutter auf das Kind durch Vermittelung der Muttermilch beschrieben Landouzy & Griffon[426]. Hier erkrankte eine 3 Monate zuvor entbundene Frau an Typhus; sie stillte ihr Kind trotzdem weiter, ohne daß letzteres an Typhus erkrankte. Eine Prüfung des mütterlichen wie des kindlichen Serums ergab bei beiden positive Widalsche Reaktion.

Experimentell ist die Frage des Ueberganges der Typhusagglutinine von der Mutter auf ihr Kind zuerst von Widal & Sicard geprüft worden. Diese impften ein trächtiges Kaninchen mit Typhusbacillen. Das Serum des nach 6 Tagen geworfenen Jungen zeigte agglutinierende Eigenschaften, jedoch in geringerem Grade als das mütterliche Serum. Eine größere Reihe derartiger Versuche hat Jurewitsch[427] angestellt. Es gelang ihm in 31 Fällen, bei trächtigen Kaninchen durch Injektion anfangs abgetöteter, später lebender Typhusbacillen starke Agglutinationswerte des Serums zu erzielen. Bei den von diesen Kaninchen geworfenen Jungen fand er bei drei Würfen keine agglutinierende Einwirkung des Serums auf Typhusbacillen trotz hoher Reaktion (1:640 bis 1:1000) des mütterlichen Serums. Bei weiteren 25 Würfen konnte er stets bei den jungen Tieren eine Agglutinationskraft des Serums nachweisen, die $^1/_3$—$^1/_{30}$ derjenigen des mütterlichen Serums betrug, ohne daß dabei irgendwelche Regelmäßigkeit der Beziehungen zwischen der Stärke der Reaktion bei den Jungen auf der einen Seite und dem Grade der bei dem Muttertiere vorhandenen Immunität oder den Schwangerschaftsperiode andererseits bestand. In 4 Fällen fanden sich weder bei den Muttertieren noch bei den Jungen Typhusagglutinine im Blute.

Spritzte Jurewitsch trächtigen Muttertieren gegen Ende der Schwangerschaft hochwertiges Typhusimmunserum ein, so konnte er

im Serum der Jungen stets Agglutinine nachweisen. Die Typhusagglutinine passierten also die Placenta. Sämtliche Tiere, deren Mütter die Immunität, sei es aktiv oder passiv, erst während der Gravidität erworben hatten, verloren ihre Agglutinine sehr schnell.

Dagegen fand Jurewitsch bei jungen Tieren (Meerschweinchen), deren Mütter schon längere Zeit vor der Konzeption immunisiert worden waren, häufig eine Agglutinationskraft des Serums gegenüber Typhusbacillen, welche die des mütterlichen Serums um das 2—5-fache übertraf. Da er aber den etwaigen Einfluß der Muttermilch auf das Zustandekommen dieser hohen Agglutinationswerte im Serum der jungen Tiere anscheinend unberücksichtigt gelassen hat, so dürften einige Zweifel an der Richtigkeit seiner Auffassung, daß in dem Organismus von Jungen vor der Konzeption immunisierter Muttertiere eine aktive Bildung von Agglutininen vor sich ginge, gerechtfertigt sein.

Die Resultate, welche Stäubli[428] bei ähnlichen Untersuchungen erhielt, die er unabhängig von Jurewitsch ausführte, bestätigen im allgemeinen die eben geschilderten Angaben des russischen Forschers. Auch Stäubli fand bei den Jungen von Muttertieren, deren Immunisierung gegen Typhusbacillen vor der Konzeption erfolgt oder begonnen war, annähernd gleiche Agglutinationswirkung des Serums, wie sie das mütterliche Serum zeigte, dagegen erheblich geringere Werte gegenüber letzterem, wenn die Immunisierung der Mutter erst während der Gravidität erfolgt war. Auch bei passiver Immunisierung des Muttertieres fand er einen Teil der Agglutinine im Serum der Jungen wieder.

Stäubli hatte bei früheren Untersuchungen[156] gesehen, daß die Milch von Tieren, welche aktiv gegen Typhus immunisiert worden waren, bisweilen weit höhere Agglutinationswerte zeigte als das Serum der betreffenden Tiere. Um zu entscheiden, ob es sich hier um eine Konzentrierung von Agglutininen des Serums in der Milchdrüse oder vielmehr um eine aktive Bildung dieser Stoffe in der Drüse des immunisierten Tieres handelt, die etwa durch Zerfall von Drüsenzellen zu erklären wäre, verglich Stäubli die Wirkung von Serum und Milch passiv immunisierter Meerschweinchen. Er fand hier bei hohem Agglutinationswerte des Serums nur sehr niedrige Werte in der Milch.

Der Versuch, durch Vertauschen der Mütter nach Analogie des Ehrlichschen Ammenversuches[425] auf junge Meerschweinchen, welche von einer nicht immunen Mutter stammten, mittels der Milch eines typhusimmunen Tieres Typhusagglutinine zu übertragen, mißlang Stäubli ebenso wie auch Remlinger[151] und Widal & Sicard[150]. Es konnten bei den Jungen keine Agglutinine nachgewiesen werden. Doch dürfte dieser Mißerfolg, wie Stäubli vermutet, darauf zurückzuführen sein, daß junge Meerschweinchen schon vom ersten Tage an sich ihr Futter selbst suchen und weniger als andere Tiere auf die Muttermilch angewiesen sind.

Wenngleich alle in diesem Kapitel geschilderten Untersuchungen sich auch nur auf den Uebergang von Agglutininen von der typhusimmunen Mutter auf das Kind erstrecken, so machen es die geschilderten Resultate doch wahrscheinlich, daß sowohl durch die Placenta hindurch als auch vermittels der Milch von der typhus-

immunen Mutter auf das Kind Stoffe übergehen können, welche es befähigen, einen etwaigen Kampf gegen eine Typhusinfektion erfolgreich aufzunehmen.

Andererseits muß aber darauf hin gewiesen werden, daß nach den Untersuchungen von Lüdke[429] und Müller[430] das Serum von Kälbern Typhusbacillen nicht agglutiniert, während sich beim erwachsenen Rinde meist ein verhältnismäßig hoher Agglutinationstiter für Typhusbakterien findet (Lüdke[429], Müller[431], Grabert[432], Löwit[433], Hahn & Trommsdorff[434] und Rissling (Literatur)[269]). Diese Tatsache weist darauf hin, daß beim Rinde die Agglutinine in der Regel nicht mit der Milch auf das Kalb übergehen, sondern daß sie wie wohl die meisten sogenannten Normalagglutinine, Normalopsonine etc. während des Lebens der Tiere selbständig, unter der Einwirkung von aufgenommenen Bakterien, gebildet werden (vgl. Streng[204]).

Literatur.

1. Emmerich & Gemünd, Beiträge zur experimentellen Begründung der Pettenkoferschen Cholera- und Typhuslehre. Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 25.
2. Chaumont, De l'helminthiase dans ses rapports avec les maladies infectieuses. Thèse de Paris, **1903**.
3. Steffenhagen & Andrejew, Ueber die Haltbarkeit von Mikroorganismen und Immunkörpern in Blutegeln. Centralbl. f. Bakt., **1910**, Beiheft, S. 89.
4. Sacquépée, Revue d'hyg., **1902**, p. 575.
5. Dutton, Insect carriers of typhoid fever. Journ. of Amer. med. ass., Vol. 53, Nr. 16, **1909**.
6. Abe, N., Ueber den Nachweis von Typhusbacillen in den Läusen Typhuskranker. Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 1924.
7. Purdy, J. S., Flies and fleas as factors in the dissemination of disease. Journ. of the roy. san. inst., **1909**, S. 12.
8. Bertarelli, C., Verbreitung des Typhus durch Fliegen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, 486, **1910**.
9. Remlinger et Osman Nouri, Les poissons peuvent-ils transmettre la fièvre typhoide ou le choléra? Compt. rend. soc. Biol., T. 64, 361, **1908**.
10. Hoffmann, W., Untersuchungen über die Lebensdauer von Typhusbacillen im Aquariumwasser. Arch. f. Hyg., Bd. 52, 208, **1905**.
11. Gaffky, Zur Aetiologie des Abdominaltyphus. Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, **1884**.
12. Goéré, J., Le choléra et la fièvre typhoide peuvent-ils être prapagés par les lezared verts? Sem. méd., T. 33, p. XV (Varia), **1913**.
13. Courmont, J., Le chien porteur de bacillus Eberth. Bull. acad. méd., T. 63, Nr. 25, **1910**.
14. Kinyoun, J., On the production of agglutinating sera. Science, Washington **1909**.
15. Baruchello & Mori, Sulla eziologia del cosidetto tifo etc. del cavallo. Rivista d'artigl. e genio, Vol. 3, **1905**.
16. Basset, J., Cause déteriminante de la fièvre typhoide du cheval etc. Compt. rend. acad. sc., T. 153, 485, **1911**.
17. Smith, Lishman & Quick, On the Widal reaction of horses' sera to typhoid bacilli. Journ. of trop. veterin. science, Vol. 6, 156, **1911**.
18. Scordo, F., Ueber die experimentelle Infektion der Ziege mit dem Ebertschen Bacillus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 57, 156, **1911**.
19. Hailer, E., & Ungermann, E., Ueber die Empfänglichkeit der Ziege für die Infektion mit Typhusbacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 63, 337, **1912**.
20. Weinberg, Fièvre typhoide expérimentale chez un singe porteur de vers intestinaux. Compt. rend. soc. Biol., T. 61, Nr. 38, **1906**.
21. Metschnikoff & Besredka, Recherches sur la fièvre typhoide expérimentale. Ann. inst. Pasteur, T. 25, 193, **1911**.

22. Dennemark, Die Gruber-Widalsche Reaktion bei klinisch Gesunden in der Umgebung Typhuskranker. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54, 374, **1910**.
23. Scheller, R., Beiträge zur Typhusepidemiologie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 46, 385, **1908**.
24. Fornet, W., Statistisches über den Typhus und die Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 41, 448, **1912** (Typhusdenkschrift).
25. Liebermeister, C., Vorlesungen über Infektionskrankheiten. Leipzig **1885**, S. 123.
26. Curschmann, H., Der Unterleibstyphus. Wien **1889**, S. 55.
27. Beumer & Peiper, Bakteriologische Studien über die ätiologische Bedeutung der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 488, **1886**.
28. Chantemesse & Widal, Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de la fièvre typhoide. Ann. l'Inst. Pasteur, **1892**.
29. Brieger, Kitasato & Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1892**.
30. Stern, R., Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschr., **1892**.
31. Chantemesse & Widal, Ann. l'inst. Pasteur, **1888**.
32. Pfeiffer & Kolle, Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, **1896**.
33. Pfeiffer, R., Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 7 und 8.
34. Marx, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten, Kapitel Typhus. Bibliothek v. Coler—v. Schjerning, Berlin **1902**.
35. Löffler & Abel, Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und coliimmuner Tiere. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 19, **1896**.
36. Emmerich & Löw, Bakteriologische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 31, **1899**.
37. Walker, Ueber die bakteriolytischen Wirkungen der Typhus- und Choleraimmunsera unter aëroben und anaëroben Verhältnissen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 29, Heft 10, **1901**.
38. Flügge, C., Studien über die Abschwächung virulenter Bakterien und die erworbene Immunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 4, 209, **1888**.
39. Nuttall, Ebenda, **1888**.
40. Fränkel & Sobernheim, Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Hyg. Rundschau, **1894**.
41. Metschnikoff, Ann. de l'inst. Pasteur, **1895**.
42. Bordet, J., Les leucocytes et les propriétés actives du sérum. Ebenda, **1895**.
43. Gruber, Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Wien. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 11/12.
44. Neisser & Wechsberg, Ueber die Wirkungsart bakterizider Sera. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 13.
45. Wright, A. E., On a method of measuring the bactericidal power of the blood for clinical and experimental purposes. Lancet, **1900**, Vol. 78, 1556.
46. Stern & Korte, Ueber den Nachweis der bakteriziden Reaktion im Blutserum der Typhuskranken. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 10.
47. Toepfer & Jaffé, Untersuchungen über die Beziehungen von Bakterizidie in vitro und im Tierversuch. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, 393, **1906**.
48. Laubenheimer, K., Ueber die diagnostische Bedeutung der bakteriziden Eigenschaften des Blutserums Typhuskranker. Bd. 37, 269, **1906**.
49. Ulrichs, J., Die bakterizide und agglutinierende Wirkung des Blutserums Typhuskranker gegenüber Typhusbacillen. Hyg. Rundschau, **1906**, Nr. 13.
50. Marmann, Untersuchungen über den diagnostischen Wert des bakteriziden Reagenzglasversuches bei Typhus. Arch. f. Hyg., Bd. 76, Heft 3, **1912**.
51. Shiga, Ueber aktive Immunisierung von Menschen gegen den Typhusbacillus. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 4.
52. Durham, Proceedings of the roy. soc. London, XI, Vol. 59.

53. Gruber, Ueber die aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Wien. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 11/12.
54. Pfeiffer, R., & Kolle, Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, **1896**.
55. — — Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 21, **1896**.
56. — — Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittelst Serum der gegen Typhus immunisierten Tiere. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 12.
57. Grünbaum, Blood and the identification of bacterial species. Science progr., Vol. 1, Nr. 5, **1897**.
58. Widal, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Bull. de la soc. med. des hôpit., T. 6, 26, **1896**.
59. Lichtheim, Sitzungsbericht des Vereins der wissenschaftlichen Heilkunde in Königsberg vom 26. Okt. 1896. Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 32.
60. Breuer, Zur Widalschen Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Berl. klin. Wochenschr., **1896**, Nr. 47/48.
61. Haushalter, Bericht über die Serumdiagnose bei Kindern. Presse méd., **1896**, Nr. 80.
62. Durham, Note on the diagnostic value of the serum of typhoid fever patients. Lancet, 19. Dez. **1896**.
63. Stern, Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Wochenschr., **1897**, Nr. 11/12.
64. Hippius, Wratsch, **1901** (russisch).
65. Siniew, Serodiagnostik des Typhus nach Widal. Medizinskoje Obozrenie, **1897**, Nr. 22.
66. Berghinz, Gazetta degli ospedali, **1897**.
67. Bormans, Presse méd., **1898**, Nr. 85.
68. Bieberstein, Beiträge zur Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 27, Heft 3, **1898**.
69. Busch, Ueber das Vorkommen der Typhusbacillen im Knochenmark. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 28, **1898**.
70. Widal, Compt. rend. du congr. intern. de méd. à Moskou, T. 3, **1899**.
71. Kasel & Mann, Beiträge zur Lehre der Gruber-Widalschen Serumdiagnose des Unterleibstyphus. Münch. med. Wochenschr., **1899**, Nr. 18.
72. Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., Bd. 8, H. 1, **1901**.
73. Dombrowski, Ueber die Widalsche Reaktion und deren praktische Bedeutung. Hyg. Rundschau, Bd. 13, Nr. 5, **1903**.
74. Köhler, Das Agglutinationsvermögen. Klin. Jahrb., Bd. 8, H. 1, **1901**.
75. Lentz, O., Kasuistischer Beitrag zur Pathologie des Typhus. Klin. Jahrb., Bd. 14, **1905**.
76. Maverick, A., Typhoid vaccination and the Widal reaction. Journ. Amer. med. assoc. Chicago, Vol. 58, 1672, **1912**.
77. Dévé, F., Fièvre typhoide et séro-diagnostic négatif. Normandie méd., T. 28, 60, **1912**.
78. v. Hösslin, H., Ueber Typhusfälle mit geringer und fehlender Agglutination und typhusähnliche Fälle. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 91, Heft 3/4.
79. Kayser, H., Die Gruber-Widalsche Probe bei Mischinfektion durch Typhusbacillen und Staphylokokken. Arch. f. Hyg., Bd. 48, Heft 4, **1903**.
80. Fränkel, C., Ueber den Wert der Widalschen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 2.
81. Weinberg, Quelques facts de sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Presse méd., **1896**, Nr. 104.
82. Lentz, O., Immunität bei Typhus. Dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 4.
83. Förster, Quantitative Untersuchungen über die agglutinierende Wirkung des Blutserums usw. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, Heft 3, **1897**.
84. Jürgens, G., Beobachtungen über die Widalsche Reaktion etc. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, **1903**.
85. Gruber, Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Verhandl. des Kongr. für inn. Med., Wiesbaden **1896**.

86. Grünbaum, Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum etc. Lancet, **1896**, Vol. 2, Nr. 12.
87. Stern, Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. Centralbl. f. inn. Med., **1896**, Nr. 49.
88. du Mesnil de Rochemond, Ueber die Gruber-Widalsche Serumdiagnostik bei Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 5.
89. Levy, Ein Beitrag zur Immunisierung mit Typhusbacillen und Typhusimmunität. Wien. klin. Wochenschr., **1897**, Nr. 33.
90. Meunier, Sem. méd., **1897**.
91. Haedke, Die Diagnose des Abdominaltyphus und Widals serumdiagnostisches Verfahren. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 2.
92. Sklower, Beiträge zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Inaug.-Diss. Leipzig **1897**.
93. Kolle, Zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 9.
94. Kühnau, Ueber die Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Berl. klin. Wochenschr., **1897**, Nr. 19.
95. van Oordt, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 13.
96. Wilson, W. J., On heterologous agglutinins etc. Brit. med. assoc., Belfast, 27.—30. Juli **1909**.
97. Becker & Ruhland, Typhoid agglutinin reaction in a case of epidemic cerebrospinal meningitis. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 52, Nr. 1, **1909**.
98. Grünbaum, Ueber den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung etc. Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 13.
99. Köhler, Die Widalsche Reaktion bei Gelbsucht. Münch. med. Wochenschrift, **1903**, Heft 32.
100. Eckardt, Widalsche Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 27.
101. Markuse, Berl. med. Gesellsch., Sitz. vom 9. Dez. **1908**.
102. Krencker, E., Typhusagglutination bei Tuberkulose. Münch. med. Woch., Bd. 56, 1017, **1909**.
103. Roth, O., Zur Frage der Agglutination von Typhusbacillen durch das Serum Tuberkulöser. Centralbl. f. inn. Med., **1910**, Nr. 1.
104. Busse, O., Ueber das Vorkommen von Typhusbacillen im Blute von nichttyphuskranken Personen. Münch. med. Wochenschr., Bd. 55, 1113, **1908**.
105. Zupnik, Widalsche Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 31.
106. Kentzler, J., Beitrag zur Agglutination der Typhus-Coligruppe bei ikterischen Kranken. Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 44.
107. Liefmann, H., Fleischvergiftung und Widalsche Reaktion. Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 156.
108. Rimpau, W., Agglutination für Typhus bei Infektion mit Bac. enteritidis Gärtner. Münch. med. Wochenschr., Bd. 56, 1843, **1909**.
109. Forster, J., Ueber die Beziehungen des Typhus und Paratyphus zu den Gallenwegen. Münch. med. Wochenschr., Bd. 55, Nr. 1, **1908**.
110. Bruns & Kayser, Ueber die Verwertbarkeit des Agglutinationsphänomens etc. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, **1903**.
111. Anleitung für die bakteriologische Feststellung des Typhus. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 41, 19, **1912**.
112. Achard & Bensaude, Infections paratyphoidiques. Soc. méd. des hôp., 27. Nov. **1896**.
113. Gilbert & Fournier, Contribution à l'étude de la psittacose. Bull. acad. méd., **1896**, Nr. 11/12.
114. Widal & Sicard, Compt. rend. soc. Biol., **1896**.
115. Durham, On the serumdiagnosis of typhoid fever. Lancet, 15. Jan. **1898**.
116. de Nobele, Le séro-diagnostic dans les affections gastro-intestinales d'origine alimentaire. Ann. soc. méd. Gand, **1899**. (Vgl. van Ermengem, Die pathogenen Fleischvergiftungen, dieses Handbuch.)
117. Petruschky, Bacillus faecalis alcaligenes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, **1896**.

118. v. Drigalski, Ueber eine durch Genuß von Pferdefleisch veranlaßte Massenvergiftung. Festschr. z. 60. Geburtstag R. Kochs, Jena **1903**.
119. Fischer, B., Zur Epidemiologie des Paratyphus. Festschr. zum 60. Geburtstag von R. Koch, Jena **1903**.
120. Rimpau, W., Der Paratyphus in der organisierten Typhusbekämpfung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 41, 514, **1912** (Typhusdenkschrift).
121. Rehberg, Die Bedeutung der Agglutination für die Differentialdiagnose der typhösen Erkrankungen. Klin. Jahrb., Bd. 26, 417, **1912**.
122. Conradi, H., Diskussionsbemerkung zu 124.
123. Lentz, O., Diskussionsbemerkung zu 124.
124. Kuhn & Woithe, Ueber ungewöhnliche Bakterienbefunde bei Ruhrkranken. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 44, 124, **1909** (Beiheft).
125. Frost, W. H., An organism (Pseudomonas protea) isolated from water, agglutinated by the serum of typhoid fever patients. Hyg. lab. bull., Juni **1910**, Nr. 66, S. 29.
126. Müller, Ed., Ueber Wechselbeziehungen in der Agglutination zwischen Bacterium coli und typhi. Centralbl. f. Bakt., Bd. 55, 174, **1910**.
127. Bieberstein, Beiträge zur Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, Heft 3, **1898**.
128. Kurth, Ueber typhusähnliche durch einen bisher nicht beschriebenen Bacillus (Bacillus Bremensis febris gastricae) bedingte Erkrankungen. Dtsche. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 30/31.
129. Hünermann, Bakteriologische Befunde bei einer Typhusepidemie. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 40, **1902**.
130. Conradi, v. Drigalski & Jürgens, Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, **1902**.
131. Sion & Negel, Ueber eine von einem atypischen Colibacillus veranlaßte typhusähnliche Hausepidemie hydrischen Ursprungs. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, Heft 7—10, **1902**.
132. de Feyfer & Kayser, Eine Paratyphusepidemie. Münch. med. Wochenschrift, **1901**.
133. Castellani, A., Eine Agglutination bei gemischter Infektion. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 40, **1902**.
134. Stern, Ueber den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Heft 30/31.
135. Korte, Ein Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, **1903**.
136. v. Drigalski, Ueber Ergebnisse bei der Bekämpfung des Typhus nach Robert Koch. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, Heft 4, **1904**.
137. Lentz, O., Beiträge zur Differentialdiagnose des Paratyphus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 38, **1906**, (Beiheft).
138. Posselt & Sagasser, Ueber Beeinflussung der Agglutinine durch spezifische Absorptionen etc. Wien. klin. Wochenschr., **1903**.
139. Grünberg & Rolly, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 3.
140. Kutscher, Abdominaltyphus. Dieses Handbuch, 1. Aufl., Erg.-Bd. 1.
141. Korte & Sternberg, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 21.
142. Manteufel, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 28.
143. Levy & Fornet, Nahrungsmittelvergiftung und Paratyphus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, Heft 2.
144. d'Amato, L., Untersuchungen nach der Methode der Absorption der Agglutinine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, 337, **1910**.
145. Gaehtgens, W., Ueber einen Fall von Mischinfektion von Typhus und Paratyphus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, Heft 5, und Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, Heft 1, **1907**.
146. Fornet, W., Zur Frage der Beziehungen zwischen Typhus und Paratyphus. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, 247, **1907**.
147. Port, F., Ueber Mischinfektion bei Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr., **1908**, S. 547.
148. Popp, F., Ueber eine Mischinfektion mit Paratyphusbacillen Typus B und Typhusbacillen infolge Austerngenusses. Münch. med. Wochenschr., Bd. 57, 584, **1910**.

149. Achard, Action agglutinante du lait de femmes atteintes de fièvre typhoide sur le bacille d'Eberth. Sem. méd., **1896**, p. 303.
150. Widal & Sicard, Transmission de la substance agglutinante typhique par l'allaitement. Sem. méd., **1897**.
151. Remlinger, Contribution expérimentale à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth. Ann. Pasteur, T. 13, Nr. 2, **1899**.
152. Thiercelin & Lenoble, Action agglutinante du lait d'une typhique etc. Presse méd., **1896**.
153. Castaigne, Transmission par l'allaitment du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. Sem. méd., **1897**, Nr. 54.
154. Schuhmacher, Beitrag zur Frage des Uebergangs der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, **1901**.
155. Mahrt, Ueber den Uebergang der Typhusagglutinine von der Mutter auf auf Kind. Centralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh., **1901**, H. 1.
156. Stäubli, Experimentelle Untersuchung über die Ausscheidung der Typhusagglutinine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Heft 5 und 6, **1903**.
157. Gaehtgens, W., Ueber fötale Typhusinfektion. Münch. med. Wochenschr., Bd. 56, 288, **1909**.
158. Fornet, W., Ein Beitrag zur Züchtung von Typhusbacillen aus dem Blut. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 22.
159. — Ueber die Bakterizidie der Galle. Arch. f. Hyg., Bd. 60, 134.
160. Stern, Ueber die Wirkung des menschlichen Blutserums auf die experimentelle Typhusinfektion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 16, **1894**.
161. Troussaint, La réaction de Widal et le prognostic de la fièvre typhoide. Compt. rend. soc. Biol., T. 55, Nr. 3, **1903**.
162. v. Drigalski & Conradi, Ueber ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, **1902**.
163. Pfeiffer & Kolle, Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 21, **1896**.
164. Wassermann, A., Ueber Agglutinine und Präzipitine. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, **1902**.
165. Lipschütz, Ueber die bakteriologische Diagnose des Typhus abdominalis etc. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, Heft 6, **1904**.
166. Courmont, Journ. de physiol. et de path. gén., **1902**.
167. Bail, O., Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Prager med. Wochenschr., **1901**, Nr. 7 und 12.
168. MacWeeney, Agglutinability of different races of the typhoid bacillus. Brit. med. journ., **1899**.
169. Sacquépée, Veränderlichkeit der Agglutinierbarkeit des Typhusbacillus. Ann. Pasteur, April **1901**.
170. Kirstein, Ueber Beeinflussung von Bakterien, insbesondere von Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, **1904**.
171. Nicolle & Trenel, Recherches sur le phénomène de l'agglutination. Ann. Pasteur, **1902**, Nr. 8.
172. Müller, P. Th., Ueber die Immunisierung des Typhusbacillus gegen spezifische Agglutinine. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 2.
173. Scheller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, Nr. 1.
174. Kutscher.
175. Walker, Immunisation against immunserum. Journ. of path. and bact., Vol. 8, Nr. 1, **1902**.
176. Hamburger, Ueber spezifische Virulenzsteigerungen in vitro. Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 4.
177. Trommsdorff, Ueber Gewöhnung von Bakterien an Alexine. Arch. f. Hyg., Bd. 39.
178. Cohn, E., Ueber die Immunisierung von Typhusbacillen gegen die bakteriziden Kräfte des Serums. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, Heft 1, **1903**.
179. Weil, E., Prag. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 19.
180. Lentz & Tietz, Eine Anreicherungsmethode für Typhus- und Paratyphusbacillen. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 49.

181. Eisenberg & Volk, Untersuchungen über die Agglutination. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, **1902**.
182. Totsuka, Studien über Bacterium coli. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, H. 1, **1903**.
183. Gaehtgens, W., Beitrag zur Agglutinationstechnik. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 25, H. 1, **1907**.
184. Asakawa, Ueber das Wesen der Agglutination etc. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, **1903**.
185. Pröscher, Zur Anstellung der Widalschen Reaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, H. 9, **1902**.
186. Falta & Noegerath, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 83, **1905**.
187. Schottelius, E., Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 15.
188. Rolly, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 24.
189. Aaser, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 10.
190. Schrumpf, P., Vergleichende Untersuchungen über die Typhusdiagnose mittels Bacillenemulsion mit Fickerschem Diagnostikum. Münch. med. Wochenschr., Bd. 54, 2517, **1907**.
191. v. Stenitzer, R., Zur Verwertung des Typhus- und Paratyphusdiagnostikums (nach Ficker). Med. Klinik, **1911**, S. 494.
192. Charrin & Roger u. a., siehe dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 2, 653.
193. Widal, A propos du sérodiagnostic. Compt. rend. soc. Biol., 30. I. **1897**.
194. Pfaundler, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 9, 71 und 131, **1898**.
195. Kraus & Löw, Wien. klin. Wochenschr., **1899**, S. 95.
196. Mandelbaum, M., Eine neue, einfache Methode zur Typhusdiagnose. Münch. med. Wochenschr., Bd. 57, 178, **1910**.
197. Tschernorutzky, Ueber die diagnostische Bedeutung der Mandelbaumschen Reaktion bei Typhus abdominalis. Russky Wratsch, **1911**, S. 2065.
198. Ast, F., Praktische Erfahrungen mit der serodiagnostischen Typhusreaktion nach Mandelbaum. Münch. med. Wochenschr., Bd. 57, 2643, **1910**.
199. Kessler, Die serodiagnostische Typhusreaktion von Mandelbaum. Münch. med. Wochenschr., Bd. 57, 1546, **1910**.
200. Gaehtgens & Kamm, Welchen Wert hat die Fadenreaktion für die Diagnose des Abdominaltyphus. Münch. med. Wochenschr., Bd. 57, 1389, **1910**.
201. Dennemark, Ueber die Brauchbarkeit der Gruber-Widalschen Reaktion etc. Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, 354, **1911**.
202. Soweïko, E., Ueber den diagnostischen Wert der Mandelbaumschen Reaktion bei Typhus. Russky Wratsch, **1911**, S. 1471.
203. Bordet & Gay, Ann. l'inst. Pasteur, **1906**.
204. Streng, O., Studium über das Verhalten des Rinderserums gegenüber den Mikroben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 47, **1909**.
205. Bail, O., Ueber die Agglutinationswirkung des normalen Rinderserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, 170, **1909**.
206. Spät, W., Ueber Agglutinationsversuche mit normalem Rinderserum. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, 361, **1910**.
207. Barikine, W., Contribution à l'étude sur la conglutination du précipité spécifique. Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, 150, **1910**.
208. Kraus, R., Ueber spezifische Niederschläge im keimfreien Filtraten etc. Wien. klin. Wochenschr., 1897, Nr. 32.
209. Uhlenhuth, Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eiweißarten mit Hilfe spezifischer Sera. Festschr. f. R. Koch. Jena, Fischer, **1904**.
210. Fornet, W., Die Präzipitatreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1906**.
211. Plaut, Heuck & Rossi, Gibt es eine spezifische Präzipitinreaktion bei Lues und Paralyse? Münch. med. Wochenschr., **1903**, S. 60.
212. Fukuhara, Ueber Beziehungen der Bakterienpräzipitine zu den Agglutininen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 205, **1909**.
213. Fornet & Müller, Zur Herstellung und Verwendung präzipitierender Sera. Zeitschr. f. biol. Techn. u. Methodik, Bd. 1, 201, **1903**.
214. Ascoli, M., Ueber den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiß. Münch. med. Wochenschr., Bd. 49, 348, **1902**.
215. Ascoli, A., Die Präzipitindiagnose bei Milzbrand. Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, 63, **1911**.
216. Gaehtgens, W., Ueber die Beziehungen der Bakterienpräzipitine zu den Agglutininen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, 559, **1910**.

217. Fornet & Müller, Praktische und theoretische Präzipitinuntersuchungen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 66, 215, **1910** (vgl. S. 218, 219).

218. Plaut & Heuck, Zur Fornetschen „Präzipitat"-Reaktion bei Lues und Paralyse. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 24.

219. Metchnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena **1902**.

220. Denys & Leclef, La Cellule, T. 11, 177, **1895**.

221. Leishman, Note on a method of quantitatively estimating the phagocytic power etc. Brit. med. journ., **1902**, p. 73.

222. Wright, A. E., & Douglas, An experimental investigation of the role of the blood etc. Proceed. roy. soc. London, Vol. 72, 357, **1904**.

223. Bine & Lissner, Die Technik der Opsoninbestimmung etc. Münch. med. Wochenschr., Bd. 54, 2513, **1907**.

224. Fornet & Porter, Opsonine und Antiopsonine in ihrer Wirkung auf Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 51, 138, **1909**.

225. Hektoen, L., The opsonic index in certain acute infectious diseases. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 456, **1907**.

226. Schottmüller & Much, Die Opsonine als Differenzierungs- und Identifizierungsmittel pathogener Bakterienarten. Münch. med. Wochenschr., Bd. 55, 433, **1908**.

227. Müller, Gaehtgens & Aoki, Vergleichende Untersuchungen etc. Zeitschrift f. Immunitätsf., Bd. 8, 626, **1911**.

228. Fornet & Porter, Ueber den Bau der Opsonine (Paratyphusopsonine). Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, 461, **1908**.

229. Fornet & Krencker, Der Diagnostische und prognostische Wert von Opsoninuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 97, 282, **1909**.

230. Milhit, J., Spécifité des opsonines. Diagnostic opsonique en particulier dans la fièvre typhoide. Arch. de méd. expér., T. 20, 401, **1908**.

231. Rossi, Das Verhältnis von Agglutinationsvermögen und Schutzstoffbildung bei Typhus. Festschr. f. Maragliano; Gaz. degli ospedali, **1907**.

232. Ascoli, M., Die spezifische Meiostagminreaktion. Münch. med. Wochenschr., Bd. 57, 62, **1910**.

233. Neisser & Shiga, Deutsche med. Wochenschr., **1905**.

234. Traube, J., Pflügers Arch., Bd. 123, 419.

235. Ascoli, M., & Izar, G., Die spezifische Meiostagminreaktion. Münch. med. Wochenschr., Bd. 57, 954, **1910**.

236. Vigano, L., Spezifität der Meiostagminreaktion bei Typhus. Münch. med. Wochenschr., Bd. 57, 1687, **1910**.

237. Bordet & Gengou, Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. inst. Pasteur, T. 15, **1901**.

238. Widal & le Sourd, Recherches expérimentales et cliniques sur la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. Compt. rend. soc. Biol., 27. Juli **1901**.

239. le Sourd, zit. bei Sachs & Altmann, Komplementbindung. Dieses Handbuch, 1. Aufl., Ergänzungsband 2, S. 519.

240. Moreschi, Ueber den Wert des Komplementablenkungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 38 und **1907**, Nr. 38.

241. Wassermann, Ueber die praktische Bedeutung der Komplementbindung. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 1, **1906**.

242. Chantemesse, A., L'ophthalmodiagnostic de la fièvre typhoide. Acad. de méd. Paris, 16. u. 30. Juli **1907**.

243. Floyd & Barker, General susceptibility in typhoid and colon infection as shown by the ophthalmic test. Journ. med. res., Vol. 20, 95, **1909**.

244. Kraus, Lusenberger & Russ, Ist die Ophthalmoreaktion nach Chantemesse zu diagnostischen Zwecken bei Typhus verwertbar? Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 45.

245. Orszag, O., Ueber den diagnostischen Wert der Ophthalmoreaktion bei Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr., **1908**, S. 647.

246. Beckers, J. K., Die Chantemessesche Ophthalmoreaktion bei Typhuskranken. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1417.

247. Goodall, Note on the „ophthalmic reaction" obtained with typhoid endotoxin. Proc. roy. soc. of med., Juni **1909**.
248. Wolff-Eisner, Die Ophthalmo- und Kutandiagnose der Tuberkulose. Würzburg **1908**.
249. Link, R., Ueber Hautreaktionen bei Impfungen mit abgetöteten Typhus-, Paratyphus B- und Colikulturen. Münch. med. Wochenschr., Bd. 55, 730, **1908**.
250. Deehan, S. J., The typhoid cutaneous reaction. Univ. of Pennsylv. med. bull., Vol. 22, Nr. 6, **1909**.
251. Floyd & Barker, The typhoid cutaneous reaction. Amer. journ. of the med. scienc., Vol. 138, Nr. 2, **1909**.
252. Chauffard & Troisier, Reproduction expérimentale des taches rosées lenticulaires. Compt. rend. soc. Biol., T. 66, Nr. 12, **1909**.
253. Bergmark, G., Om intrakutan tyfoiddiagnos. Upsala Läkareförenings Förhdl., Bd. 15, 419, **1910**.
254. Paisseau & Fixier, L'intradermo-réaction dans la fièvre typhoide. Compt. rend. soc. Biol., T. 66, Nr. 19, **1909**.
255. Wolff-Eisner, Typhustoxin, Typhusantitoxin und Typhusendotoxin etc. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 38.
256. Kraus & v. Stenitzer, Ueber anaphylaktische Erscheinungen bei Immunisierung mit Giften der Typhus- und Paratyphusbacillen. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 18.
257. Friedberger & Vallardi, Die quantitativen Beziehungen bei der Anaphylatoxinbildung. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, 94, **1910**.
258. Besredka & Ströbel, De l'anaphylatoxine typhique. Compt. rend. soc. de Biol., T. 71, 413, **1911**.
259. Ascoli, M., Essai de diagnostic de la fièvre typhoide au moyen de l'anaphylaxie passive. Compt. rend. soc. de Biol., T. 65, 611, **1908**.
260. Yamanouchi, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 47.
261. Delanoe, Compt. rend. soc. de Biol., **1909**, Nr. 5/6.
262. Livierato, Sp., Die Typhus- und typhusähnlichen Bakterien etc. Centralbl. f. Bakt., Bd. 53, 219, **1910**.
263. Besredka, A., De l'immunisation active contre la peste, le cholera et l'infection typhique. Ann. l'Inst. Pasteur, **1902**, Déz.
264. Macfadyen & Rowland, Ueber die intracellulären Toxine gewisser Mikroorganismen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 35, 415, 618 und 765.
265. Pfeiffer & Bessau, Zur Frage der Anti-Endotoxine bei Typhus abdominalis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, 344, **1910**, u. Bd. 64, 172, **1912**.
266. Fornet & Heubner, Versuche über die Entstehung des Sepsins. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 65, 428, **1911**.
267. Kraus & v. Stenitzer, Ueber die Gifte der Typhusbacillen etc. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 646, **1909**.
268. Arima, R., Ueber die Typhustoxine etc. Centralbl. f. Bakt., Bd. 63, 424, **1912**.
269. Wassermann, A., Weitere Mitteilungen über Seitenkettenimmunität. Berl. klin. Wochenschr., **1898**.
270. Heim, L., Zytoseroprophylaxe und Pneumonieinfektion. Münch. med. Wochenschr., Bd. 55, 1995, **1908**.
271. Deutsch, L., Ann. inst. Pasteur, **1901**.
272. v. Dungern, Die Antikörper. Jena **1902**.
273. — Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, H. 4, **1903**.
274. Cole, Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, **1904**.
275. Shiga, Ueber aktive Immunisierung von Menschen gegen den Typhusbacillus. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 4.
276. Wassermann, Experimentelle Beiträge zur Frage der aktiven Immunisierung des Menschen. Festschr. z. 60. Geburtstag von Robert Koch. Jena **1903**.
277. Fornet, W., Zur Epidemiologie des Typhus und Paratyphus. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 4; Sitzungsber. d. Naturwissenschaftl.-med. Vereins zu Straßburg vom 5. XI. **1909**.
278. — Typhus abdominalis. Deutsche Klinik, 2. Aufl., **1913**.
279. — Ergebnisse und Probleme der Typhusforschung. Ergebn. d. Inn. Med. und Kinderheilk., **1913**.

280. Beumer & Peiper, Bakteriologische Studien über die ätiologische Bedeutung der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2, 110, **1887**.
281. Brieger, Kitasato & Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigkeit. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1892**.
282. Petruschky, Ueber die pathogene Wirkung des Typhusbacillus auf Tiere etc. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1902**.
283. Bitter, Ueber Festigung von Versuchstieren gegen die Toxine der Typhusbacillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1892**.
284. Levy & Fornet, Ueber Filtrataggressine. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 26.
285. Asch, P., Ueber den Nachweis kleiner Mengen von Tuberkelbacillen vermittels Filtrataggressine. Med. Klinik, **1911**, S. 1622.
286. Bürgers & Hösch, Ueber Angriffsstoffe (Aggressine). Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, 31, **1909**.
287. Neisser & Shiga, Ueber freie Rezeptoren von Typhus- und Diphtheriebacillen etc. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 4.
288. Buchner, H., Gewinnung von plasmatischen Zellsäften niederer Pilze. Münch. med. Wochenschr., **1897**.
289. Hahn, M., Immunisierungs- und Heilungsversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr., **1897**.
290. Pfeiffer & Kolle, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 46.
291. Kolle & Lentz, Dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 4, 2, S. 881.
292. Pfeiffer & Marx, Ueber Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 31.
293. Bassenge & Rimpau, Beitrag zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. Festschr. z. 60. Geburtstage von R. Koch. Jena **1903**.
294a. Wright, A. E., On the association of serous haemorrhges with conditions of defective blood coagulability. Lancet, 19. Sept. **1896**.
294b. Wright & Semple, Remarks on vaccination against typhoid fever. Brit. med. journ., **1897**, 30. Jan.
295. Wright, A. E., Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Vereinsbeilage, Nr. 43.
296. Wright, A. E., Lancet, **1903**.
297. Crombie, Some statistics regarding the effect of inoculation against typhoid fever in South-Africa. Lancet, 3. Mai **1902**.
298. Wright, A. E., On the results which have been obtained by the antityphoid inoculations. Lancet, **1900**, Vol. 1.
299. — A note on the results obtained by the antityphoid inoculations etc. Lancet, **1900**, Vol. 2.
300. Wright & Leishmann, Remarks on the results etc. Brit. med. journ., **1900**.
301. Naumann, Die spezifische Typhusbehandlung. Zeitschr. f. diät. u. physik. Ther., Bd. 7, Heft 1, **1903**.
302. Wright, A. E., Med. rec., **1904**.
303. Elliot & Washburn, Abdominaltyphus in Südafrika. Sitz.-Ber. med. Soc., London, 28. Oktober **1901**.
304. Melville, Report on 295 cases of enteric fever. Brit. med. journ., **1901**, Vol. 1
305. Tooth, Vgl. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 17 (Vereinsbeilage).
306. Marsden, Brit. med. journ., **1901**.
307. Stevenson, The prophylactic treatment of enteric fever by inoculation. Dublin journ. of med. scienc., Vol. 12, **1902**.
308. Boyd, The Edinburgh Hospital in South-Africa etc. Scot. med. and surg. journ., **1901**.
309. Osborn, Hospital arrangements in the South-African war. Lancet, **1900**, Vol. 1.
310. Cayley, A note on the value of inoculation against enteric fever. Brit. med. journ., Nr. 2089.
311. Römer, P. H., Ueber den Nachweis sehr kleiner Mengen des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, Heft 2, **1909**.
312. Besredka, La vaccination antityphique. Sem. méd., T. 12, 524, **1912**.
313. Pescarolo & Quadrone, Aktive Immunisation durch subkutane Injektionen lebender Typhusbacillen bei Eberthscher Infektion. Centralbl. f. inn. Med., Bd. 29, Nr. 40, **1908**.

314. Castellani, A., Observations on typhoid vaccination in man with attenuated live cultures. Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, 94, **1909**.
315. Leishman, W. B., Statistical table of the recent results of antityphoid inoculation. Journ. roy. army med. corps, Vol. 12, 163, **1909**.
316. Vincent, H., Sur la vaccination antityphique. Journ. of state med., Vol. 20, 321, **1912**.
317. Renaud, Presse méd., T. 19, 655, **1911**.
318. Ardin-Deteil, La vaccination antityphique. Sem. méd., T. 32, 525, **1912**.
319. Russell, F., The use of bacterial vaccines. 15. intern. Kongr. f. Hyg. u. Dem., Washington **1912**.
320. Fornet, W., A new typhoid prophylactic. Ebenda.
321. Levy, E., Ueber die Gewinnung von Immunisierungsmitteln durch Behandlung von Bakterienleibern mittels chemisch indifferenter Körper (Glyzerin, Zuckerarten, Harnstoff). Deutsche med. Wochenschr., **1907**, S. 1541. (Weitere Literaturangaben daselbst.)
322. Alcock, B., Essais de vaccination antityphique sur l'homme au moyen de vaccin sénsibilisé vivant. Compt. rend. acad. scienc., T. 154, 1253, **1912**.
323. Hartstock, F. M., Schutzimpfung gegen Typhus. Wien. klin. Wochenschrift, Bd. 25, Nr. 19, **1912**.
324. Bail & Weil, Ueber die Beziehungen von Kaninchenleukocyten zum Staphylokokkengift. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 27.
325. Vincent, H., La vaccination antityphique par le vaccin polyvalent. Sem. méd., T. 32, 489, **1912** (Acad. de méd.).
326. Fornet & Müller, Zur Herstellung und Verwendung präzipitierender Sera etc. Zeitschr. f. biol. Techn. u. Meth., Bd. 1, **1908**.
327. Wiedenmann, X., Ueber die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Druse-Streptokokken. Inaug.-Diss. Bern **1909**.
328. Levy & Aoki, Ueber Schutzimpfung gegen Pneumokokken etc. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, 435, **1910**.
329. Fränkel, E., Ueber spezifische Behandlung des Abdominaltyphus. Dtsche. med. Wochenschr., Bd. 19, 958, **1893**.
330. Rumpf, Die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Kulturen des Bacillus pyocyaneus. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 19, 561, **1893**.
321. Kraus & Buswell, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Pyocyaneuskulturen. Wien. klin. Wochenschr., **1894**.
332. Presser, Ueber die Behandlung des Abdominaltyphus mit Injektionen von Kulturflüssigkeiten von Bac. typhi und Bac. pyocyaneus. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 16, **1895**.
333. Krüger, S., Ueber die chemische Wirkung der Elektrolyse auf toxische und immunisierende Bakteriensubstanzen. Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 21.
334. Aschoff, L., Ehrlichs Seitenkettentheorie etc. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, Heft 3, **1902**.
335. Petruschky, Spezifische Behandlung des Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 12.
336. Nichols, zitiert bei 340.
337. Smallman, Journ. roy. army med. corps, 12. Febr. **1909**.
338. Semple, Lancet, **1909**, p. 1668.
339. Callison, J. G., The therapeutic use of vaccines in typhoid fever. Amer. journ. med. scienc., Vol. 144, 350, **1912**.
340. Watter & Eaton, The vaccine treatment of typhoid. Med. rec., Vol. 79, 797, **1911**.
341. Raw, Brit. med. journ., **1910**, p. 1538.
342. Sappington, Journ. of med. res., Vol. 22, 435.
343. Duncan, North Amer. journ. of homoeopathy, **1911**, p. 1.
344. Hollis, Med. rec., 8. Okt. **1910**.
345. Meakin & Foster, Treatment of typhoid fever. Can. med. ass. journ., **1911**, p. 496.
346. Elliot, Vaccine therapy in typhoid. Southern med. journ., **1911**.
347. Sadler, Quart. journ. med., **1911**, p. 193.
348. Pollack, Journ. roy. army med. corps, Vol. 16, 653, **1911**.
349. Renaud, Presse méd., Vol. 19, 665, **1911**.

350. O'Connor, Kentucky med. journ., Vol. 9, 978, **1911**.
351. Carr & Macarthur, Two cases of enteric fever treated by antityphoid vaccine. Journ. Roy. Army med. corps, Vol. 19, 89, **1912**.
352. Leishman, Glasgow med. journ., Vol. 77, 401, **1912**.
353. Fletcher, J. P., Journ. Amer. med. ass., 15. April **1911**.
354. Houston, Th., On typhoid carriers. Brit. med. ass., 77. Jahresvers.
355. Stone, Typhusbacillenträger. Ref. in Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 2308.
356. Rosenberger, New York med. journ., Vol. 93, 927, **1911**.
357. Sharpless, Journ. Amer. med. ass., Vol. 58, 1114, **1912**.
358. Davies & Fletcher, Lancet, 3. Sept. **1910**.
359. Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig **1903**.
360. Kolle, Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose der Sera. Klin. Jahrb., Bd. 11, **1903**.
361. Hetsch, Ueber die Differenzierung der wichtigsten Infektionserreger etc. Klin. Jahrb., **1904**.
362. Kirstein, Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit von Bakterien etc. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, **1904**.
363. Hoffmann, W., Ueber das Auftreten von Agglutininen nach kutaner Infektion. Hyg. Rundschau, **1903**, Nr. 3.
364. Kasten, Ueber die Bildung von spezifischen Antikörpern nach kutaner Infektion. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Heft 36.
365. Besredka, De l'immunisation active contre la peste etc. Ann. Pasteur, Dez. **1902**.
366. Bail, O., Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Prag. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 7 und 12.
367. Fränkel & Otto, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. Münch. med. Wochenschr., **1897**, Nr. 39.
368. Brieger, Ueber die Darstellung einer spezifisch wirkenden Substanz aus Typhusbakterien. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 27.
369. Brieger & Mayer, Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen aus Bakterien. Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 18.
370. Schütze, Ueber die spezifische Wirkung einer aus Typhusbakterien gewonnenen Substanz etc. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 27.
371. Kraus & Joachim, cf. 374.
372. Widal & Nobécourt, Compt. rend. soc. Biol., **1896**.
373. Joos, Untersuchungen über die verschiedenen Agglutinine des Typhusserums. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Heft 10, **1903**.
374. Paltauf, Ueber Agglutination und Präzipitation. Deutsche med. Wochenschrift, **1903**, Nr. 50.
375. Bonhoff & Tsuzuki, Ueber die Schnellimmunisierungsmethode von Fornet und Müller. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 180, **1909**.
376. Tsuzuki, M., Ueber die Schnellimmunisierungsmethode nach Fornet und Müller. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 194, **1909**.
377. Miessner & Trapp, Die Komplementbindung bei Rotz und ihre Beziehung zur Syphilisreaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, 115, **1909**.
378. Wiedenmann, X., Ueber die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Drusestreptokokken. Inaug.-Diss. Bern **1909**.
379. Chantemesse & Widal, Etude expérimentale sur l'exaltation et de l'infection typhique. Ann. Pasteur, Nov. **1892**.
380. Klemperer, F., & Levy, E., Ueber Typhusheilserum. Berl. klin. Woch., **1895**.
381. Pope, F., Four cases of enteric fever treated with antitoxic serum. Brit. med. journ., 30. Jan. **1897**.
382. Baskett, Typhusserum als Heilmittel gegen Typhus. Brit. med. journ., 21. Febr. **1903**.
383. Cooper, Severe case of typhoid fever etc. Brit. med. journ., **1897**, Vol. 1.
384. Bokenham, The serum therapy of typhoid fever. Brit. med. journ., **1898**, Vol. 1.
385. Cowen, Antityphoidserum in the treatment of enteric fever. Lancet, **1899**, Vol. 2.
386. Spirig, Ein Fall von Abdominaltyphus mit Typhusserum behandelt. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1898**, Nr. 13.
387. du Mesnil, Ueber die Heilserumbehandlung des Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 29.

388. v. JACKSCH, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit Blutserum von Typhusrekonvaleszenten. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden **1895**.
389. HAMMERSCHLAG, Ein Beitrag zur Serumtherapie. Deutsche med. Wochenschrift, **1893**, Nr. 30.
390. POLLACK, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis etc. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 17, **1896**.
391. JEZ, Ueber die antitoxische und therapeutische Wirkung des menschlichen Blutes nach überstandenem Abdominaltyphus. Wien. med. Wochenschr., **1898**, Nr. 19.
392. WEISSBECKER, Heilserum gegen Typhus etc. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 32, Heft 1—2, **1897**.
393. WALGER, Beitrag zur Behandlung des Abdominaltyphus etc. Centralbl. f. inn. Med., **1898**, Nr. 37.
394. WALKER, On the production and specific treatment of typhoid infection etc. Journ. of path. and bact., Vol. 7, Nr. 4.
395. SILVESTRI, Sieroterapia in due casi di tifo. Gazz. d. osped., **1898**.
396. STERN, Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsche med. Wochenschrift, **1892**, Nr. 37.
397. WASSERMANN, A., Ueber neue Versuche auf dem Gebiete der Serumtherapie. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 18.
398. MATTHES, Versuche zur Immunisierung gegen Typhus. Verhandl. deutsch. Naturf. u. Aerzte, 20.—26. Sept. **1908**, 2. Teil, 2. Hälfte, S. 94.
399. — Ueber ein nicht bakteriolytisch wirkendes Schutzserum gegen Typhusbacillen. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 95, H. 3/4, **1909**.
400. LÜDKE, Die Serumtherapie des Abdominaltyphus. Münch. med. Wochenschrift, **1912**, S. 907.
401. KRAUS, R., Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 41.
402. KRAUS & STENITZER, Zweiter Bericht über die Behandlung des Abdominaltyphus mit Heilserum. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 577.
403. FORSSMAN, H., Behandlung von 20 Typhusfällen mit dem Typhusserum von Kraus. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 1936.
404. HERZ, Beobachtungen bei der Serumbehandlung des Abdominaltyphus etc. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 50.
405. ARONSON, H., Untersuchungen über Typhus und Typhusserum. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 18.
406. ROMMEL & HERRMANN, Klinische Beobachtungen aus der Schneidemühler Typhusepidemie im Sommer 1911. Cf. Centralbl. f. Bakt., Ref.
407. CHANTEMESSE, Progr. méd., **1898**; Intern. Kongr. f. Hyg. u. Dem. Berlin.
408. JOSIAS, Méd. mod., **1902**.
409. BURNOW, Acad. méd., **1906**.
410. DU MESNIL, Therap. Monatsh., **1904**, Nr. 1.
411. MARKL, Experimentelle Untersuchungen über das Antityphusextrakt Jez. Wien. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 3.
412. EICHHORST, Ueber die Diät bei Abdominaltyphus. Therap. Monatsh., **1900**.
413. JEZ & KLUCK-KLUCZYCKI, Zur Therapie des Abdominaltyphus etc. Wien. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 4.
414. ESSLINGER, zitiert bei LENTZ, Immunität bei Typhus. Dieses Handbuch, 1. Auflage.
415. CASARDI, Ebenda.
416. POMETTA, Ebenda.
417. EISENBERG & VOLK, Untersuchungen über die Agglutination. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 40, **1902**.
418. WASSERMANN, A., Ueber Agglutinine und Präzipitine. Ebenda, Bd. 42, **1902**.
419. BAIL, O., Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Prager med. Wochenschr., **1901**, Nr. 7 u. 12.
420. — Versuche über Typhusagglutinine und Präzipitine. Arch. f. Hyg., Bd. 42, **1902**.
421. KOLLE, Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., Bd. 11, **1903**.
422. JACOBSTHAL, E., Ueber trockne Konservierung agglutinierender und präzipitierender Sera. Arch. f. Hyg., Bd. 48, H. 3.
423. ZANGERLE, Agglutinierende Fähigkeit des Blutes bei einem gesunden Kinde einer typhuskranken Mutter. Münch. med. Wochenschr., **1900**, H. 26.

424. Jehle, Ueber die Agglutinationskraft und den Bakterienbefund in Föten typhuskranker Mütter. Wien. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 20.
425. Ehrlich, Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1902**.
426. Landouzy & Griffon, Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. Compt. rend. soc. Biol., 6. Nov. **1897**.
427. Jurewitsch, Ueber den vererbten und intrauterinen Uebergang der agglutinierenden Eigenschaften des Blutes etc. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, H. 2, **1903**.
428. Stäubli, Zur Frage des Uebergangs der Typhusagglutinine von der Mutter auf den Fötus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Heft 6, **1903**.
429. Lüdke, Agglutination bei Autoinfektion etc. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 81, 34, **1904**.
430. Müller, G., Ueber Agglutinine normaler Tiersera. Inaug.-Diss. Bern **1901**.
431. Rissling, P., Beiträge zur Biologie normaler Tiersera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 363, 444, 541 und 669, **1907**.
432. Grabert, Beitrag zur Biologie des Erregers der Schweinepest. Inaug.-Diss. Gießen **1904**.
433. Löwit, Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 163, **1903**.
434. Hahn & Trommsdorff, Ueber Agglutinine. Münch. med. Wochenschr., **1900**, S. 413.

XIII.

Dysenterie.

Von

Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. **Otto Lentz**
in Berlin-Dahlem.

Geschichtliches.

Die Dysenterie oder Ruhr ist eine den Menschen von alters her bekannte Krankheit, die in kleineren oder größeren Epidemien und gewaltigen Pandemien sich ausgebreitet hat und als fast ständige Begleiterin kriegführender Heerscharen unter den Armeen oft ärger hauste als die Waffen des Feindes. Schon die älteren medizinischen Schriftsteller erwähnen sie. Während aber noch Hippokrates die διάῤῥοια, den Durchfall, von der δυςεντερία, der Ruhr, unterschied, wurde später die Bezeichnung „Dysenterie" verallgemeinert, so daß die Aerzte in der nachgalenischen Zeit Bauchflüsse verschiedenster Art schlechtweg als Dysenterie bezeichneten (Hirsch). Erst allmählich lernte man verschiedene Arten der Erkrankungen des Verdauungstraktus als besondere Krankheiten kennen und von der Ruhr unterscheiden, so den Typhus, die Cholera, den akuten und chronischen Magen- und Darmkatarrh, und beschränkte schließlich den Begriff „Ruhr" auf die diphtherische und geschwürige Erkrankung der Dickdarmschleimhaut.

Die im 19. Jahrhundert immer mehr zunehmende pathologisch-anatomische Forschung brachte auch hier weitere Fortschritte. Man lernte die tuberkulösen, urämischen und die durch Vergiftungen, speziell Metallvergiftungen, hervorgerufenen geschwürigen und diphtherischen Erkrankungen des Dickdarms von den dysenterischen unterscheiden.

Die im letzten Drittel des vorigen Jahrhunderts mächtig fortschreitende ätiologische Forschung brachte es naturgemäß mit sich, daß auch dem Erreger der Dysenterie, die noch eben erst im Gefolge des deutsch-französischen Krieges eine große über mehrere Jahre sich erstreckende Epidemie in Deutschland verursacht hatte, sich die Aufmerksamkeit der Forscher zuwandte. Die Entdeckung des Choleravibrio und des Typhusbacillus und der Nachweis ihrer spezifischen ätiologischen Bedeutung für die Cholera und den Typhus rief ohne weiteres die Vermutung hervor, daß auch der Erreger der Ruhr in die große Familie dieser kleinsten Lebewesen gehören müsse. Die Frucht der in dieser Richtung vorgehenden Forschung war die Isolierung einer ganzen

Reihe von Bakterien aus den Stühlen Ruhrkranker, die unter mehr oder weniger überzeugender Beweisführung von ihren Entdeckern als die Erreger der Dysenterie bezeichnet wurden. So fand Klebs einen kleinen, die Gelatine verflüssigenden Bacillus; ähnliche Stäbchen sah auch Ziegler in den Lieberkühnschen Drüsen bei Ruhrleichen. Ogata beschrieb ein feines bewegliches, nach Gram färbbares Stäbchen, de Silvestri einen Diplococcus. Chantemesse & Widal fanden 1888 in den Faeces von Ruhrkranken und in den inneren Organen von Ruhrleichen ein Kurzstäbchen, das dem Bacterium coli ähnlich war, jedoch eine sehr langsame Bewegung zeigte und auf der Kartoffel einen trockenen Belag erzeugte. Unter Bestätigung dieses Befundes beschrieb Grigorieff einen dem Bact. coli ähnlichen, auf Gelatine jedoch punktförmig wachsenden Bacillus. Maggiora und Arnaud fanden ein „bösartiges" Bact. coli und Celli & Fiocca und nach ihnen Galli-Valerio und Valagussa eine Abart des Bact. coli, die Celli als „Bact. colidysentericum" bezeichnete, und die Valagussa mit der von Escherich als Erreger der Colitis contagiosa der Kinder angesehenen Abart des Bact. coli identifizierte. Auch die von Roger und Moreul & Rieux gefundenen und als Ruhrerreger angesprochenen Stäbchen sind mit dem Bact. coli commune identisch, wie Moreul selbst in einer neueren Arbeit zugibt. Bertrand & Bauchet sowie Janowski nahmen gar an, daß die Dysenterie nicht durch einen einzigen spezifischen Erreger, sondern durch die Assoziation verschiedener, einzeln unschädlicher Bakterien hervorgerufen werde.

Während so alle auf die Entdeckung eines bakteriellen Erregers gerichteten Bemühungen zunächst zu keinem einheitlichen, befriedigenden bzw. ernster Kritik standhaltenden Resultate führten, fanden Lösch in St. Petersburg und 8 Jahre später R. Koch und Kartulis in Aegypten in den blutig-schleimigen Entleerungen bzw. der Darmwand und den Leberkapillaren Ruhrkranker eine Amöbenart, die der zuletzt genannte Forscher auf Grund eingehender Studien und besonders des Tierexperiments für den Erreger der ägyptischen Ruhr ansehen zu dürfen glaubte. Diese Befunde wurden durch Osler, Councilmann & Lafleur, Quinke & Roos, Kruse & Pasquale u. a. bestätigt, welche sich auch bezüglich der ätiologischen Bedeutung der Amöben für die endemische und sporadische Ruhr der Ansicht von Kartulis anschlossen. (Weiter auf die Aetiologie der Amöbenenteritis hier einzugehen, muß ich mir versagen, da diese in dem Kapitel „Protozoen" abgehandelt wird.)

Es war also zwar für eine Reihe von Ruhrendemien der Nachweis eines Erregers gelungen, aber in einer großen Zahl von Ruhrfällen mißlang dieser Nachweis gänzlich; es gab große Epidemien, während welcher in den Stühlen der Kranken die Amöben niemals nachgewiesen werden konnten. Dazu kam die Beobachtung, daß diese Fälle sich auch pathologisch-anatomisch wie klinisch in mancher Beziehung von jenen unterschieden. Daher nahmen auch Kruse & Pasquale, ebenso wie Grigorieff und Maggiora neben der durch Amöben hervorgerufenen Dysenterie eine zweite Form dieser Krankheit an, als deren Ursache sie einen anderen Erreger ansehen zu müssen glaubten.

So kam es, daß die Bestrebungen, welche auf die Entdeckung eines bakteriellen Erregers der epidemischen Ruhr, die immer wieder

auch gerade die Länder der nördlichen gemäßigten Zone in zahlreichen, zum Teil recht schweren Epidemien heimsuchte, nicht zur Ruhe kamen. Ihnen ist es auch zu danken, daß das Studium der Dysenterie 1898 mit der Entdeckung des Erregers der in Japan herrschenden Ruhr durch Shiga in eine neue Aera trat.

Dieser Forscher konnte während einer außerordentlich heftigen Ruhrepidemie niemals Amöben nachweisen, dagegen gelang es ihm, aus den blutig-schleimigen Entleerungen der Kranken sowie den Mesenterialdrüsen von an Ruhr Gestorbenen einen Bacillus von ganz bestimmten Eigenschaften zu isolieren, der von dem Serum von Ruhrkranken noch in stärkerer Verdünnung agglutiniert wurde. Auf Grund dieser Erscheinung und wegen des konstanten Vorhandenseins des Stäbchens in den Dejektionen der Kranken und den Mesenterialdrüsen der Leichen glaubte Shiga, diesem Bacillus eine Rolle bei der japanischen Ruhr beimessen zu müssen.

Zwei Jahre später fand dann Kruse bei einer Ruhrepidemie im rheinisch-westfälischen Industriegebiete ähnliche Bacillen, denen er aus denselben Gründen, wie Shiga den seinen, ätiologische Bedeutung beimaß. Fast gleichzeitig mit Kruse berichteten Flexner und Strong, daß sie bei Ruhrkranken auf den Philippinen sowie in Nordamerika und Puerto-Rico Bacillen gefunden hätten, welche den Shigaschen sehr ähnlich seien. Weiterhin fand v. Drigalski bei der Ruhrepidemie, welche im Hochsommer 1901 unter Truppen des preußischen Gardekorps auf dem Döberitzer Uebungsplatze ausbrach, Bacillen, die er mit den von Shiga und Kruse beschriebenen identifizierte; seine Befunde wurden von E. Pfuhl und Schmidicke bestätigt. In schneller Folge wurden nun ähnliche Befunde von den verschiedensten Punkten der bewohnten Erde gemeldet.

Während Flexner auf Grund vergleichender Untersuchungen die Bacillen von Shiga, Kruse, Flexner und Strong für identisch erklärte, ein Resultat, das von Shiga und Kruse für die Stämme Shiga, Kruse und Flexner und von Cury für die Shigaschen und Flexnerschen Stäbchen bestätigt wurde, erhoben E. Pfuhl und seine Mitarbeiter Zweifel an der Arteinheit des Flexnerschen Stammes mit den von Shiga, Kruse, v. Drigalski und Pfuhl gefundenen Stämmen, welch letztere sie für artgleich hielten. Martini & Lentz prüften dann mittels der Agglutinationsreaktion hochwertiger künstlicher Immunsera eine größere Anzahl von Ruhr- und ruhrähnlichen Bacillenstämmen und konnten so nachweisen, daß die aus Japan (Shiga), China (v. Drigalski), Nordamerika (Flexner), Westfalen (Kruse), Döberitz (v. Drigalski und E. Pfuhl) und Steiermark (Müller) stammenden Bacillen artgleich, die auf den Philippinen gewonnenen Stämme Flexners und Strongs dagegen sowohl von jenen wie auch untereinander artverschieden sind. Dieses Resultat konnte Lentz auch auf kulturellem Wege bestätigen.

Kruse hatte bereits in seiner ersten Veröffentlichung über die von ihm gefundenen Dysenteriebacillen erwähnt, daß er mit diesen zwar verwandte, aber deutlich von ihnen zu unterscheidende Bakterien in Stühlen von ruhrkranken paralytischen Geisteskranken gefunden habe. Da er in dieser Krankheit nicht eine echte Ruhr, sondern nur eine ruhrähnliche Krankheit, eine „Pseudodysenterie“ sah, so bezeichnete er die bei dieser gefundenen Mikroorganismen als „Bacillen der Pseudodysenterie der Irren“. Mc Weeney fand 1905

in einer irischen Irrenanstalt die gleichen Bacillen. Kurze Zeit nach der ersten Mitteilung Kruses haben dann Hiss & Russel einen weiteren von dem Shiga-Kruseschen, Flexnerschen und Strongschen Typ verschiedenen, aber ihnen verwandten Ruhrbacillus beschrieben, den sie als „Bac. dysenteriae Y“ bezeichneten. Liefmann & Nieter sowie Dopter zeigten später, daß der Bacillus der Pseudodysenterie der Irren mit diesem Bacillus Y*) identisch ist.

Die Bezeichnung „Bacillus der Pseudodysenterie der Irren“ ist übrigens neuerdings auch von Kruse aufgegeben worden, seit er selbst sowie Hiss & Russel, Lentz, Shiga, Ohno u. a. diesen Krankheitserreger auch bei Dysenteriekranken außerhalb der Irrenanstalten und andererseits Eyre, Gillit und Dick, ebenso wie schon früher gelegentlich auch Kruse den Shiga-Kruse-Typ, Vaillard & Dopter, Mc Weeney, sowie Aveline, Boycott & Macdonald den Flexner-Bacillus bei dysenteriekranken Irren nachgewiesen haben.

Das weitere Studium der Ruhrbacillen hat dann, wie wir später noch eingehender zu besprechen haben werden, gelehrt, daß der Shiga-Kruse-Bacillus sich ganz wesentlich von den anderen Typen dadurch unterscheidet, daß er in Mannitnährböden keine Säure produziert (Lentz, Hiss & Russel) und an sich außerordentlich giftig ist und giftige Substanzen auch in das Kulturmedium übertreten lassen kann (Rosenthal), während die anderen Typen, die sich auch sonst kulturell und serodiagnostisch näher stehen, Mannit unter Säurebildung vergären und keine oder doch nur geringe Giftwirkung erkennen lassen. In kurzer und prägnanter Ausdrucksweise haben amerikanische Autoren zur Unterscheidung dieser beiden Hauptgruppen der Dysenteriebacillen die Bezeichnungen „non acid strains (of dysentery bacilli)“ für den Typus Shiga-Kruse und „acid strains“ für die übrigen Typen gewählt. Diese Einteilung ist in mehr als einer Hinsicht praktisch. Ich möchte aber mit Kraus & Dörr den Hauptwert auf das andere, auch vom klinischen Standpunkt aus wichtigere Moment der Giftigkeit legen und deshalb die Shiga-Kruse-Bacillen als die „giftigen“ Dysenteriebacillen den anderen Typen als der Gruppe der „giftarmen“ Dysenteriebacillen gegenüberstellen. Die von Dörr gewählte Bezeichnung „ungiftige Dysenteriebacillen“ für diese letztere Gruppe ist nicht ganz zutreffend, da diese Arten, wie übrigens auch Dörr selbst angibt, und Kolle, Heller & de Mestral bestätigen, nicht gänzlich ungiftig sind, vielmehr in Bouillonkulturfiltrate und Waschwasser, d. h. Kochsalzlösung, mit der 24-stündige Agarkultur gewaschen wurde (Kolle und seine Mitarbeiter), geringe Mengen löslichen Giftes übertreten lassen.

Bei dem großen Interesse, das die Entdeckung der Ruhrbacillen durch Shaga und Kruse allerorten weckte, war es nicht zu verwundern, daß alsbald ein kleiner Prioritätsstreit darüber ausbrach, wer als der eigentliche Entdecker dieser Krankheitserreger zu gelten habe. Zunächst machte Celli den Versuch, nachzuweisen, daß sein Bact. colidysentericum mit dem Shigaschen Bacillus identisch sei. Der Versuch kann nicht als gelungen bezeichnet werden. Sodann nahm, und wie es schien, mit Recht, Shiga die Priorität für sich in Anspruch, und begründete dies damit, daß er als erster den Ruhrbacillus reingezüchtet und beschrieben habe. Nicht ohne Erfolg machte aber Kruse dagegen geltend, daß Shiga den Erreger der Ruhr als ein

*) Dopter sprach allerdings anfangs stets vom Bacillus Strong, aus seiner Beschreibung geht aber hervor, daß er den Bacillus Y in Händen hatte.

mit Eigenbewegung ausgestattetes, geißeltragendes Bakterium beschrieben habe, was durch die meisten Nachuntersucher und schließlich auch von SHIGA selbst als irrtümlich erkannt worden sei, und daß er, KRUSE selbst, als erster eine vollkommen richtige Beschreibung des Erregers gegeben habe. Wie man dieses Moment für die Entscheidung der Frage nach der Priorität auch bewerten will, viel höher ist das Verdienst KRUSES einzuschätzen, daß er durch seine Veröffentlichung das Interesse weiterer wissenschaftlicher Kreise für die Aetiologie der bacillären Dysenterie wachgerufen und so zu der schnellen Erweiterung unserer Kenntnisse über diese Erreger unmittelbar Veranlassung gegeben hat, ein Verdienst, das auch SHIGA gerechterweise anerkennt. Von dieser Erwägung ausgehend, hatte sich Verfasser bereits in seiner erster Besprechung der Dysenterie im II. Bande der 1. Auflage dieses Handbuches für die Bezeichnung „SHIGA-KRUSEscher Bacillus" für den damals in seiner ätiologischen Bedeutung sicher erkannten Typus der Ruhrbacillen entschieden, eine Bezeichnung, die heute fast allgemein angenommen ist.

Einen neuen Versuch, die Priorität der Entdeckung des Ruhrerregers für sich zu retten, ließ CELLI durch DE BLASI machen. Man kann nicht sagen, daß dieser Versuch glücklicher gewesen wäre, als der frühere, von CELLI selbst gemachte.

Ebensowenig glücklich schienen CHANTEMESSE & WIDAL mit ihrer Behauptung, daß das von ihnen 1888 gezüchtete und als Dysenterieerreger beschriebene Bakterium mit den von SHIGA und KRUSE gefundenen Bacillen identisch sei und also sie als die eigentlichen Entdecker des Dysenteriebacillus anzusehen wären. Diese Behauptung erschien um so weniger begründet, als die von CHANTEMESSE & WIDAL in ihrer ersten Publikation gegebene Beschreibung der von ihnen gefundenen Krankheitserreger entsprechend dem damaligen Stande der bakteriologischen Diagnostik so wenig eingehend ist, daß es heute schwer fällt, nach ihr jene als beweglich beschriebenen Bakterien von einem gewöhnlichen Bacterium coli zu unterscheiden, und es geradezu unmöglich ist, sie mit dem SHIGA-KRUSEschen Bacillus zu identifizieren. Indessen wurden die Angaben von CHANTEMESSE & WIDAL durch die Mitteilung von VAILLARD & DOPTER in ein anderes Licht gerückt, daß sie die Identität der CHANTEMESSE-WIDALschen Bacillen mit Bakterienstämmen, die sie selbst bei Ruhrkranken in Paris gefunden hatten, einerseits und den SHIGAschen und KRUSEschen Stämmen andererseits einwandfrei hätten nachweisen können. Auf eine briefliche Anfrage des Verf. ergänzte DOPTER diese Angabe dahin, daß diese CHANTEMESSE-WIDALschen Bacillen von den im Jahre 1888 beschriebenen abstammten. Wir müssen also auf Grund dieser Mitteilungen annehmen, daß in der Tat die beiden französischen Forscher schon im Jahre 1888 die Erreger der epidemischen Dysenterie in Händen gehabt haben.

Mit der Feststellung dieser Tatsachen glauben wir dem Verdienste von CHANTEMESSE & WIDAL vollauf gerecht geworden zu sein. Eine Aenderung in der Nomenklatur der Ruhrbacillen eintreten zu lassen, wie es VAILLARD & DOPTER anfangs anstrebten, liegt um so weniger Grund vor, als einmal alle Studien, welchen wir unsere heutigen Kenntnisse über die Ruhrbacillen verdanken, von den Veröffentlichungen SHIGAS und besonders KRUSES ihren Ausgang genommen haben, andererseits aber die Bezeichnung der zuerst in ihrer

ätiologischen Bedeutung sicher erkannten Ruhrerreger als Shiga-Kruseschen Bacillen in differentialdiagnostischer Hinsicht nicht mehr entbehrt werden kann.

Aetiologische Bedeutung der Dysenteriebacillen.

An der ätiologischen Bedeutung der Dysenteriebacillen für die Dysenterie des Menschen kann heute nicht mehr gezweifelt werden. Schon Shiga wies darauf hin, daß das Blutserum seiner Dysenteriekranken im Verlauf der Krankheit ein starkes Agglutinationsvermögen gegenüber den Dysenteriebacillen gewann, und sah hierin einen Beweis für die ätiologische Bedeutung der von ihm entdeckten Bacillen. Dieser Ansicht schlossen sich Kruse, Flexner, Strong & Musgrave, Vedder & Duval, Foulerton, Curry, v. Drigalski, Müller, Bowman u. a. für den Shiga-Kruse-Typ an und aus dem gleichen Grunde schlossen Flexner, Duval, Jürgens, Deycke & Reschad, Dörr, Strong, Shiga, Ohno, Kruse, Spronck, Lentz, Liefmann & Nieter, Lucksch und viele andere die ätiologische Bedeutung der giftarmen Typen.

Auch eine Beobachtung von Markwald sprach im Sinne der Spezifizität der Dysenteriebacillen. Er fand nämlich bei dem Neugeborenen einer an Dysenterie leidenden Frau, das wenige Stunden nach der Geburt starb, noch ehe es etwas genossen hatte, typische dysenterische Darmveränderungen und im Mekonium und den Auflagerungen auf der diphtherischen Schleimhaut sowie im Herzblut Dysenteriebacillen vom Typus Shiga-Kruse.

Noch größere Beweiskraft besitzen natürlich Infektionen mit Reinkulturen der Bacillen. Solche sind teils absichtlich, teils unabsichtlich bereits mehrfach erfolgt. Strong infizierte mit Reinkultur eines Shiga-Kruse*)-Stammes im Gefängnis von Manila 2 zum Tode verurteilte Verbrecher. Beide erkrankten an typischer Dysenterie und in ihren Stühlen fanden sich die Dysenteriebacillen wieder.

Absichtlich infizierte ferner Jehle sich selbst gleichzeitig mit Shiga-Kruse- und Flexner-Reinkultur. Er erkrankte prompt am 3. Tage an Dysenterie und in seinem Stuhl konnten beide Typen nachgewiesen werden; auch agglutinierte sein Blutserum in der Verdünnung 1:100 beide Arten.

Ueber 2 unbeabsichtigte Laboratoriumsinfektionen berichtet Kruse. In seinem Laboratorium infizierten sich sein Assistent und das Kind des Laboratoriumsdieners mit dem Shiga-Kruse-Typus. Aus dem Umstande, daß in den letzten 2 Monaten vor der Erkrankung der beiden Personen in dem Laboratorium nicht mehr mit Ruhrstühlen, sondern nur noch mit Reinkulturen des Ruhrbacillus gearbeitet worden war, zieht Kruse den Schluß, daß die Infektionen durch letztere herbeigeführt worden seien. Eine Laboratoriumsinfektion zogen sich ferner zu Karlinski mit Shiga-Kruse-Bacillen und Heuser**) mit Y-Bacillen.

An der ätiologischen Bedeutung der 4 Typen der Ruhrbacillen kann also heute nicht mehr gezweifelt werden. Sie sind sämtlich imstande, beim Menschen eine Krankheit zu erzeugen, welche nach den klinischen Symptomen, den pathologisch-anatomischen Verände-

*) Nach mündlicher Mitteilung an den Verf.
**) Nach mündlicher Mitteilung an den Verf.

rungen am Darm und ihrer hohen Infektiosität alle von WEICHSELBAUM an eine echte Dysenterie gestellten Anforderungen erfüllt und als echte Dysenterie angesprochen werden muß. Es ist deshalb meines Erachtens nicht gerechtfertigt, wie dies mehrfach geschehen ist, nur den Typus Shiga-Kruse als „Dysenteriebacillus", die übrigen Typen aber als „Pseudodysenteriebacillen" (KRUSE) oder als „Paradysenteriebacillen" (CASTELLANI, FAICHNIE, PARK, LIEFMANN & NIETER) zu bezeichnen, vielmehr ist für alle als Erreger echter Dysenterie nur die Bezeichnung „Dysenteriebacillen" zulässig. Zur Unterscheidung der einzelnen Arten müssen wir uns bis auf weiteres des Zusatzes „Typus Shiga-Kruse", „Typus Flexner", „Typus Strong", „Typus Y (HISS-RUSSEL)" bedienen*). Auch erscheint es mir nicht gerechtfertigt, in allen diesen Typen, wie DOPTER, BLACKHAM und LUNZ es tun, nur Varietäten einer einzigen Bakterienart, nämlich des Dysenteriebacillus zu sehen. Schon das klinische Bild der durch die einzelnen Typen erzeugten Krankheiten läßt insofern gewisse Unterschiede erkennen, als die durch den Shiga-Kruse-Bacillus erzeugte Dysenterie im allgemeinen schwerer verläuft und eine höhere Mortalität aufweist, als die durch die anderen Typen erzeugten Krankheiten. Kulturell und serumdiagnostisch aber weisen die verschiedenen Dysenteriebacillen doch zu erhebliche Unterschiede auf, als daß man sie lediglich als Varietäten derselben Art ansprechen dürfte. Mit der Anerkennung, daß alle vier genannte Typen der Dysenteriebacillen imstande sind, echte Dysenterie zu erzeugen, und daher die Bezeichnung „Dysenteriebacillen" verdienen, entfallen auch alle Bedenken bezüglich der Anzeigepflicht bei den durch die sogenannten Pseudodysenteriebacillen erzeugten Krankheiten, wie sie LÖSENER äußerte.

Verbreitung der bacillären Dysenterie.

Die bacilläre Dysenterie ist über die ganze bewohnte Erde verbreitet. Von den verschiedenen Typen der Dysenteriebacillen finden sich der Shiga-Kruse-Bacillus und der Bacillus Y am häufigsten; etwas seltener ist der Flexner-Typ, während der Bacillus Strong bisher nur in wenigen Gegenden gefunden wurde.

Nach den ersten Befunden des Shiga-Kruse-Typ durch SHIGA in Japan, MORGENROTH in China, ROSENTHAL und KLEIN in Rußland, KRUSE und v. DRIGALSKI in Deutschland, TH. MÜLLER und DÖRR in Oesterreich, SPRONCK in den Niederlanden, CHANTEMESSE & WIDAL sowie VAILLARD & DOPTER in Frankreich, EYRE in England, FLEXNER, VEDDER & DUVAL sowie DUVAL & BASSET in Nordamerika schien es, als ob das Vorkommen dieses Krankheitserregers im wesentlichen auf die nördliche gemäßigte Zone beschränkt sei. Spätere Mitteilungen haben indessen gelehrt, daß er über die ganze Erde verbreitet ist. So fanden NEGRI & PANE den Shiga-Kruse-Bacillus bei Dysenteriekranken in der Provinz Pavia in Italien, NICOLLE & CATHOIRE in

*) In einem großen Teil der amerikanischen Literatur und offenbar aus dieser übernommen auch in einigen französischen, englischen und japanischen Arbeiten findet sich die Angabe, daß ich „ungerechtfertigterweise die Typen Flexner, Strong und Y als Pseudodysenteriebacillen bezeichnete". Ich möchte demgegenüber feststellen, daß ich in keiner meiner Arbeiten für diese Bakterien die Bezeichnung „Pseudodysenteriebacillen" angewandt, sondern stets von ihnen als vom „Typus Flexner, Strong, Y" gesprochen habe.

Tunis, Castellani in Uganda in Zentral-Afrika und auf Ceylon, Rogers und Gillit in Indien, Strong (nach brieflicher Mitteilung an den Verf., s. a. Shiga), Phalen & Kilbourne sowie Whitmore auf den Philippinen, Grijns, van Loghem & Schüffner und Baermann & Eckersdorf in Niederländisch-Indien, Bofinger in Deutsch-Südwestafrika, Birt in Kapland und Moses in Brasilien.

Der Flexner-Typ wurde zunächst auf den Philippinen gefunden, dann aber auch in den Vereinigten Staaten von Nordamerika (Vedder & Duval, Gay u. a.), von Morgenroth in China, von Schütze in Ostasien*), von Shiga und Ohno in Japan, von Grijns in Niederländisch-Indien, von Bradley in Neu-Süd-Wales, von Bahr auf den Fidji-Inseln, von Dörr, Leiner und Gioseffi in Oesterreich, von Hohn und Pelz in Deutschland, von Dopter & Sicre, Braun, Roussel & Jos sowie Auché in Frankreich, von Marshall, McWeeney sowie Aveline, Boycott und Macdonald in England und von Deycke & Reschad in Konstantinopel.

Der Typus Y (Hiss & Russel) wurde zunächst von Kruse in Deutschland gefunden und als „Pseudodysenterie der Irren“ beschrieben; bald danach wiesen ihn Hiss & Russel, sowie Duval in Nordamerika, Lentz, Liefmann & Nieter, Heuser, die Untersucher der Hagenauer Epidemie, Mayer, Hohn, Lösener sowie Schwarze in Deutschland, Shiga und Ohno in Japan, Strong auf den Philippinen**), Baermann & Schüffner in Holländisch Indien sowie Martini in Tsingtau nach. Auch der von Ruffer & Wilmore in El Tor gefundene und als El Tor I bezeichnete Ruhrstamm ist dem Y-Typus zuzuzählen (Morgan).

Verhältnismäßig selten ist bisher der Typus Strong angetroffen worden; außer von Strong auf den Philippinen nur von Shiga und Ohno in Japan, Martini in Tsingtau, Lunz in Rußland und Knox & Schorer in Nordamerika.

Auch Dopter will in Paris bei einer Ruhrepidemie den Typus Strong nachgewiesen haben. Aus seiner Beschreibung geht indessen hervor, daß er den Typus Y gefunden hat. Ebenso handelt es sich bei einigen Befunden von vermeintlichen Flexner-Bacillen um den Typ Y, z. B. bei den von Jürgens auf dem Truppenübungsplatz Gruppe in Westpreußen (Kruse) und bei dem von Lucksch in der Irrenanstalt in Czernowitz (Lentz). Wie diese Verwechselungen sich in einfacher Weise erklären, s. im Kapitel Differentialdiagnose.

Ohne nähere Angabe der besonderen Art geben die Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete 1906—1908 an, daß in Kamerun und Deutsch-Südwestafrika „Bacillenruhr“ beobachtet worden ist.

In manchen Gegenden kommen auch zwei oder mehrere Typen der Ruhrbacillen nebeneinander vor (Kruse, Dopter & Sicre, Gay & Duval, Shiga, Ohno, Amako, Ruffer & Willmore). Hieraus erklären sich die in allerdings seltenen Fällen erhobenen Befunde von Mischinfektionen mit zwei oder gar mehreren verschiedenen Typen der Ruhrbacillen.

So fanden Gay & Duval bei 3, Duval & Shorer bei 5, Hastings bei 2 Kranken die Typen Shiga-Kruse + Flexner, Knox & Shorer die Typen Shiga-Kruse + Flexner, Shiga-Kruse + Y, Y + Flexner und in einem Falle 4 verschiedene Arten, nämlich Shiga-Kruse + Y + Flexner + Strong neben einem

*) Verf. erhielt von Schütze eine in Charbin isolierte Flexner-Kultur.

**) Unter 3 von Strong an den Verf. gesandten Kulturen befanden sich 2 solche vom Typus Y.

milchzuckervergärenden Pseudodysenteriebacillus. Die Mischinfektionen verliefen im allgemeinen schwerer als Infektionen mit einer einzelnen Art von Dysenteriebacillen. Ruffer & Willmore stellten bei 20 Patienten gleichzeitig Shiga-Kruse- und Y-(El Tor I)-Bacillen und bei 2 Kranken Flexner- und Y-(El Tor I)-Bacillen fest. Amako hat bei 2 Kranken die Typen Y und Strong gleichzeitig gefunden. Außerdem fand er aber bei mehreren in einer Familie Erkrankten verschiedene Ruhrerreger, so in 2 Familien 5 Kranke, die teils an Shiga-Kruse-, teils an Y-Dysenterie, in 1 Familie 4 Kranke, die teils an Shiga-Kruse-, teils an Flexner-Dysenterie und in 6 Familien 22 Kranke, die teils an Flexner-, teils an Y-Dysenterie litten.

Wenn auch die Dysenterie eine spezifische Krankheit des Menschengeschlechts ist, so kann sie gelegentlich auch auf natürlichem Wege auf Affen übertragen werden. Hierfür spricht die Beobachtung einer Dysenterieepidemie unter Makaken, die behufs Syphilisuntersuchungen bereits seit 2 Jahren in einer Pariser Klinik gehalten wurden, durch Ravaut & Dopter, sowie die gleiche Beobachtung im staatlichen bakteriologischen Laboratorium des Bureau of Science in Manila durch Bowman. In beiden Fällen entsprach die Krankheit sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch ganz der des Menschen; in den schleimig-blutigen Entleerungen der Tiere fanden sich beidemal Flexner-Bacillen. Wie die Infektionen der Affen zustande gekommen waren, konnte nicht aufgeklärt werden, doch handelte es sich bei beiden Epidemien fraglos um Laboratoriumsinfektionen. Das gleiche gilt von einer Y-Dysenterie-Epidemie, die Bernhardt & Markoff im Berliner Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch" bei Makaken beobachteten. Diese Autoren prüften im Anschluß an ihre Beobachtung, ob diese niederen Affen durch Reinkulturen von Dysenteriebacillen infiziert werden könnten, und in der Tat gelang es ihnen, bei einem mit einer älteren Y-Kultur gefütterten Affen das typische klinische Bild der menschlichen Dysenterie zu erzeugen. In den schleimig-blutigen Entleerungen des Tieres konnten sie typische Y-Bacillen nachweisen.

Sonst sind die Dysenteriebacillen nur noch von Messerschmidt in den Faeces von zwei gesunden Kaninchen (unter 40 geprüften) gefunden worden. Auch hier handelte es sich um Y-Bacillen. Ein Tier wurde getötet. Der Darm wies keine pathologischen Veränderungen auf; im Coecum fanden sich ebenfalls Y-Bacillen. Weitere Untersuchungen müssen noch Klarheit darüber schaffen, ob es sich hier nur um einen zufälligen Befund oder um ein häufigeres Vorkommnis handelt, das etwa für die Epidemiologie der Dysenterie eine besondere Bedeutung haben könnte.

Klinischer Verlauf der bacillären Ruhr.

Die bacilläre Ruhr ist eine in der Regel akut verlaufende Krankheit. Nach einem kurzen Inkubationsstadium von meist 3 Tagen treten zunächst Erscheinungen eines einfachen Magendarmkatarrhs auf, Unregelmäßigkeiten des Stuhls, leichte Durchfälle, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, leichtes Druckgefühl im Leibe, das sich bis zu Leibschmerzen steigern kann. Nachdem diese katarrhalischen Erscheinungen gewöhnlich ohne Temperaturerhöhung wenige Tage bestanden haben, ändert sich das Krankheitsbild. Die Leibschmerzen steigern sich bis zur Unerträglichkeit, so daß die Kranken mit angezogenen Extremitäten zusammengekauert daliegen; der Stuhldrang wird stärker

und treibt die Patienten in immer kürzeren Pausen zur Verrichtung des Stuhlganges aus dem Bett. Diese schweren Erscheinungen können auch bisweilen sehr stürmisch die Krankheit einleiten (KOBERT). 20 und mehr Stuhlgänge erfolgen innerhalb 24 Stunden, besonders zahlreich während der Nacht. Dabei tritt meist ein äußerst heftiger Tenesmus auf. Infolge des hierdurch bedingten starken Pressens kann es zum Anusprolaps kommen (PARK & CAREY). Gleichzeitig verändert sich das Aussehen des Stuhlgangs. Seine Menge ist gering, sie beträgt 1—2 Eßlöffel voll. Der Stuhl verliert die kotige Beschaffenheit und besteht aus einem zähen glasigen Schleim von süßlich-fadem Geruch, dem mehr oder weniger reichlich Blut, in schweren Fällen auch Eiter und abgestoßene Schleimhautfetzen beigemengt sind. In den Schleimmassen finden sich reichliche Epithelien und Eiterkörperchen, daneben zahlreiche Bakterien, die häufig intracellulär liegen.

Zum Unterschied von diesem charakteristischen Bilde des Bacillenruhrstuhles zeigt der Amöbenruhrstuhl stärkere klumpige Blutbeimengungen, die dem Stuhl das Aussehen von Himbeergelee geben können. Der Amöbenruhrstuhl enthält auch nur spärliche Leukocyten, aber zahlreiche CHARCOT-LEYDENsche Kristalle, die im Bacillendysenteriestuhl vollständig fehlen (KOBERT, STABY).

Die Körpertemperatur ist in diesem Stadium gewöhnlich etwas gesteigert, oft aber auch unter die Norm gesunken.

Die Nahrungsaufnahme ist gering, und da die Patienten dem Ruhebedürfnis nicht nachgeben können, ihnen auch besonders die Nachtruhe durch den gerade nachts gesteigerten Stuhldrang geraubt wird, so verfallen die Patienten zusehends.

Der Unterleib ist gewöhnlich etwas eingesunken und auf Druck schmerzhaft. Ein Milztumor besteht nicht. Die Zunge ist meist dick pelzig belegt. Bisweilen tritt Erbrechen und heftiger Singultus auf; namentlich das letztere Symptom ist prognostisch sehr ungünstig. Die Urinmenge ist vermindert, oft besteht Blasentenesmus.

Der Puls ist beschleunigt und in den schweren Fällen klein und unregelmäßig, zeigt aber sonst keine Abweichungen von der Norm.

Das Sensorium ist gewöhnlich frei, Delirien treten selten, meist nur als agonales Symptom auf.

Der Tod tritt, falls nicht Komplikationen das Ende beschleunigen, infolge von Inanition meist in der 2.—4. Woche ein.

Dieses typische Bild des akuten Ruhranfalls kann indessen mannigfache Variationen erfahren. In jeder Epidemie sehen wir neben schwer verlaufenden Erkrankungen mehr oder weniger zahlreiche Fälle, bei welchen dieses oder jenes Symptom weniger ausgeprägt ist und dementsprechend die Krankheit einen leichteren Verlauf nimmt, so daß sie in besonders leichten Fällen das Bild einer einfachen Enteritis follicularis darbieten kann. Aber auch die durch die verschiedenen Dysenterieerreger hervorgerufenen Epidemien nehmen einen verschiedenen Verlauf. Im allgemeinen verläuft die durch den SHIGA-KRUSEschen Bacillus hervorgerufene Dysenterie unter einem erheblich schwereren klinischen Bilde als die durch die giftarmen Typen erzeugten Erkrankungen. Besonders amerikanische Forscher, die vielfach Gelegenheit hatten, Dysenterien verschiedener Aetiologie nebeneinander zu beobachten, heben diesen Unterschied hervor, ebenso GIOSEFFI. In Uebereinstimmung hiermit sah LEINER bei den von ihm beobach-

teten Fällen von Flexner-Dysenterie, daß die Krankheit einen sehr milden Verlauf nahm; dasselbe berichten LENTZ, LIEFMANN & NIETER sowie LUCKSCH von der durch den Y-Bacillus erzeugten Erkrankung. Auch bei der Dysenterie der Kinder treten diese Unterschiede deutlich hervor (JEHLE & CHARLETON, DUVAL und seine Mitarbeiter).

Vor allem zeichnen die schweren nervösen Symptome, die das starke subjektive Krankheitsgefühl erzeugen, und die bisweilen außerordentlich gehäuften Durchfälle (bis 200 und mehr in 24 Stunden), die durch den enormen Flüssigkeitsverlust die hochgradige Prostration hervorrufen, die Shiga-Kruse-Dysenterie aus. Dementsprechend ist auch die Mortalität hier eine außerordentlich hohe, 10—20, ja 35, 40 und 50 Proz. gegenüber 0—5 Proz., in seltenen Fällen 8—13 Proz. bei den anderen Formen der Dysenterie. Auch Nachkrankheiten und Komplikationen sind bei der Shiga-Kruse-Dysenterie verhältnismäßig häufig, während sie bei den durch die giftarmen Dysenteriebacillen bedingten Formen nur sehr selten beobachtet werden.

Wenn FLEXNER in seinen ersten Veröffentlichungen über den auf den Philippinen von ihm gefundenen Flexner-Typ berichtet, daß die durch diesen Bacillus hervorgerufenen Erkrankungen zum Teil außerordentlich stürmisch verlaufen seien, so ist diese Mitteilung mit Vorsicht aufzunehmen, da auf den Philippinen, wie SHIGA berichtet und wie STRONG dem Verfasser mitgeteilt hat, neben dem FLEXNER- und STRONGschen Bacillus auch der Typus Shiga-Kruse recht häufig als Ruhrerreger angetroffen wird und FLEXNER anfangs alle diese Typen für identisch hielt. Es ist daher wahrscheinlich, daß er auch eine größere Zahl von Shiga-Kruse-Dysenterien gesehen und auch diesen Erreger aus den Faeces der Kranken gezüchtet hat. Andererseits erwähnt aber SHIGA, daß er weder im klinischen Verlauf noch hinsichtlich der Prognose einen Unterschied zwischen den einzelnen Ruhrarten habe konstatieren können, und OHNO beobachtete in der Mandschurei geradezu das umgekehrte Verhältnis, relativ leichte Erkrankungen, die durch den Shiga-Kruse-Typ, und häufig sehr schwere Erkrankungen, die durch die giftarmen Typen verursacht waren. Auch BAERMANN & SCHÜFFNER konnten in Niederländisch-Indien einen sehr schweren Krankheitsverlauf bei Y-(Pseudodysenterie-A-)Kranken als die Regel bezeichnen. Ferner berichtet MORGENROTH, daß er in China zunächst eine verhältnismäßig leicht verlaufende Ruhr durchgemacht hätte, nach deren Ablauf sein Blutserum den SHIGA-KRUSEschen Bacillus agglutinierte, ein Jahr später jedoch an einer außerordentlich schweren Dysenterie erkrankt sei, und nach seiner Rückkehr nach Deutschland PFUHL aus seinen (MORGENROTHS) Faeces den Flexner-Bacillus gezüchtet hätte. Es scheint demnach, als ob in Ostasien die Ruhr häufiger bösartiger verläuft als in anderen Gegenden. Eine Einschränkung erfährt diese Annahme allerdings durch eine neuere Mitteilung MARTINIS, nach der dieser in Tsingtau bei Shiga-Kruse-Ruhr regelmäßig einen sehr schweren, bei den durch die giftarmen Typen hervorgerufenen Ruhrerkrankungen dagegen in der Regel einen leichten Verlauf beobachtete. Von großem Einfluß auf den Verlauf und den Ausgang der Krankheit ist der allgemeine Kräfte- und Ernährungszustand der Patienten. Es ist eine immer wiederkehrende Beobachtung (SHIGA, KRUSE, WOLFFBERG, GILLIT, FINK u. a.), daß Individuen von schwächerer Konstitution und schlechtem Ernährungszustand (besonders Kinder, Greise, Strafgefangene, Geisteskranke,

Frauen im Wochenbett, Tuberkulöse, Malariakranke) der Ruhr leichter zum Opfer fallen, als kräftige, gut genährte Menschen. Dies trifft nicht nur für die Shiga-Kruse-Dysenterie, sondern auch für die durch die giftarmen Typen der Dysenteriebacillen verursachten Erkrankungen (Kruse, Leiner, M. Wollstein, Waters, Kuhn, Woithe & Gildemeister) zu.

Lentz & Kantorowicz sahen eine im Wochenbett an Y-Dysenterie erkrankte Frau unter profusen wässerigen Durchfällen innerhalb 24 Stunden zugrunde gehen, während ihre im übrigen gesunden Kinder zu derselben Zeit an leichter Dysenterie litten. Bei der Sektion bot der ganze Dickdarm der Frau das Bild schwerster hämorrhagisch-diphtherischer Entzündung mit ausgedehnten Defekten der Schleimhaut.

Auch durch eine frühzeitig einsetzende geeignete Behandlung kann der Krankheitsprozeß nicht unwesentlich beeinflußt werden, insofern als es gelingt, einerseits die Krankheit durch möglichste Entfernung des schädlichen Agens aus dem Körper (Abführmittel. Klystiere mit desinfizierenden und adstringierenden Medikamenten) im ersten Beginn zu kupieren, andererseits den Körper durch Vermeidung reizender Nahrung (blande, flüssige Diät) und Darreichung von Analepticis in dem Kampfe gegen das Krankheitsgift zu unterstützen.

Ganz wesentlich kann der Ablauf der Ruhr auch durch die Anwendung eines spezifischen Ruhrheilserums beeinflußt werden. Ich komme hierauf in dem Kapitel „Serumtherapie" ausführlich zurück.

Auch ohne Anwendung von Heilserum kann in jedem Stadium der Krankheit eine Wendung zum Besseren eintreten. Die Entleerungen werden wieder fäkulent und oft aashaft stinkend, der Stuhldrang läßt nach. Allmählich tritt alsdann die Genesung ein. Die Dauer der Krankheit beträgt in den leichten Fällen 4—8 Tage, in den schweren 2—4 Wochen. Die Genesung tritt in den leichten Fällen, wenn keine weiteren Störungen sie aufhalten, rasch ein, in den schwereren dagegen zieht sie sich oft über Wochen hin. Nicht selten ist die Heilung nur eine scheinbare und die Krankheit wird chronisch. Bei mehr oder minder gutem subjektivem Allgemeinbefinden des Patienten bleiben leichte Unregelmäßigkeiten des Stuhlgangs bestehen, bisweilen ständig leichte Diarrhöen, welche gewöhnlich von den Patienten gar nicht beachtet werden. Doch schon geringfügige äußere Ursachen, Diätfehler, Erkältungen, Ueberanstrengungen können eine plötzliche Aenderung dieses Zustandes hervorrufen und eine neue Ruhrattacke, ein Rezidiv, veranlassen, die unter ganz ähnlichen Erscheinungen verläuft, wie die primäre Erkrankung. Chronisches Siechtum scheint dagegen im Gefolge der epidemischen Ruhr nur selten aufzutreten.

Nicht selten wird der Ablauf der Ruhr, und speziell der Shiga-Kruse-Dysenterie, durch das Hinzutreten von Komplikationen gestört. Die häufigsten Komplikationen sind nach den Beobachtungen bei der Döberitzer Epidemie Gelenk- und Sehnenscheidenentzündungen. Auch peritonitische und pleuritische Reizerscheinungen werden nach Hoppe-Seyler, Kartulis und Schmiedicke öfter beobachtet, nehmen aber selten einen bösartigen Charakter an. Shiga beobachtete 5mal eitrige Parotitis. Urethritis und Iridocyclitis haben Markwald und Vossius in einem Falle beobachtet und als auf metastatischem Wege entstanden, angesehen. Ebenso sah Dörr, daß sich im Anschluß an Shiga-Kruse-Dysenterie eine Conjunctivitis mit Keratitis und Irido-

cyclitis entwickelte. Rautenberg beobachtete Conjunctivitis, Urethritis und starke Schwellung mehrerer großer Gelenke; im Exsudat der letzteren fand sich, wie eine Punktion ergab, Bacterium coli. Auch Nickel sah je einmal Conjunctivitis, Mandelentzündung und Bronchitis und zweimal Gelenkrheumatismus sich entwickeln. Conjunctivitis und doppelseitige Kniegelenkentzündung sah Fischer. Duprey beobachtete in Grenada als Folgekrankheiten der Bacillenruhr akute Oesophagitis und Stomatitis, Brightsche Nierenentzündung, periphere Neuritis, Urticaria und Pruritus. Ferner berichtet Dopter über 2 Fälle von Neuritis, je einmal im Nervus peroneus und cruralis. Von nervösen Störungen erwähnten ferner Dörr und Böse solche der Herztätigkeit, die sie als Ausdruck einer unmittelbaren Wirkung des Dysenteriegiftes auf die nervösen Apparate des Herzens ansehen, und Hillebrecht sah in Südwestafrika, daß sich im Gefolge der Ruhr ungemein häufig die als „Tropenherz" bezeichnete Hypertrophie des Herzens ausbildete. Böse beobachtete ferner Conjunctivitis, Gelenkerkrankungen sowie Anästhesien und Parästhesien, Herpes, Schmerzen im Hoden und Samenstrang und Blasentenesmus.

Nicht mehr zu zweifeln ist aber heute an der Tatsache, daß im Gefolge auch der bacillären Dysenterie gelegentlich Leberabszesse auftreten können. Wenn auch Buchanan angibt, daß er unter 1130 Fällen epidemischer Ruhr keinen einzigen mit Leberabszeß gesehen hat, so sprechen doch die Beobachtungen von Haasler, Morgenroth, Eckert, Dörr, Birt und Rogers unzweifelhaft für ihr, wenn auch seltenes, Vorkommen. Zum Unterschiede von den im Gefolge der Amöbenenteritis so häufigen großen unilokulären Leberabszessen handelt es sich bei den im Anschluß an die bacilläre Ruhr sich bildenden um multiple kleine Abzsesse.

Wenn Bertrand neuerdings wieder die Ansicht vertritt, daß der voluminöse Leberabszeß auch im Gefolge von Bacillenruhr auftritt, und sich dabei auf die Befunde von Morgenroth und Birt stützt, so hat er dabei übersehen, daß Morgenroth ausdrücklich sagt, daß er in den großen Abszessen nie Ruhrbacillen, wohl aber neben Bact. coli Gebilde angetroffen habe, die er für Amöben halte, während Birt betont, daß er stets kleine multiple Leberabszesse gesehen habe.

Fraglich ist bisher, ob die Dysenteriebacillen unmittelbar an der Bildung der Abszesse beteiligt sind; nur Mühlmann will einmal im Eiter eines dysenterischen Leberabszesses Shiga-Kruse-Bacillen nachgewiesen haben. Trotzdem nimmt er als ätiologisches Moment für die Bildung der Leberabszesse nicht eine aktive Beteiligung der Ruhrbacillen, sondern ein Dysenterietoxin in Kombination mit Alkoholmißbrauch an. Von anderer Seite sind Ruhrbacillen im Eiter oder in der Wandung solcher Abszesse bisher nicht gefunden worden, Morgenroth hat nur Staphylokokken und Bact. coli in ihnen nachweisen können; doch wäre es denkbar, daß der als primäre Ursache an der Bildung der Abszesse beteiligte Ruhrbacillus durch die sekundär eingedrungenen Kokken und Colibacillen zurückgedrängt und abgetötet wurde.

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß mehrfach neben der Ruhr gleichzeitig Typhus bei demselben Patienten beobachtet worden ist (Marx, Schmiedicke). v. Drigalski fand auch in einem Falle in den Faeces eines aus China zurückgekehrten Ruhrkranken sowohl die Shigaschen Stäbchen wie auch Amöben, den gleichen Befund erhoben Mühlmann 8mal und van Loghem 2mal, Ruffer & Willmore 4mal; die letzt-

genannten Autoren fanden außerdem Amöben 1mal neben Flexner-, 8mal neben Y-(El Tor I)-Bacillen und 10mal stellten sie in den Faeces von Ruhrkranken gleichzeitig Shiga-Kruse-, Y-(El Tor I)-Bacillen und Ruhramöben fest.

Die Prognose der Ruhr muß stets mit Vorsicht gestellt werden, da Rezidive der Krankheit in jedem Momente der Rekonvaleszenz wie auch nach längeren Intervallen besten Wohlbefindens eintreten können. Bisweilen folgt dabei, wie beim Typhus, auf eine leichte primäre Ruhrattacke ein schweres, ja tödlich verlaufendes Rezidiv (Hoppe-Seyler, Kartulis, Schmiedicke, O. Mayer).

Pathologische Anatomie.

Pathologisch-anatomisch stellt sich die epidemische Ruhr als eine diphtherische Entzündung des Dickdarms dar; in seltenen Fällen greift der Prozeß auch auf das Coecum und den untersten Abschnitt des Ileums über. Wie bei der diphtherischen Entzündung anderer Schleimhäute werden auch hier alle Uebergänge von der einfachen entzündlichen Hyperämie bis zu ausgedehnter Nekrose und Zerfall der Schleimhaut und der darunter liegenden Gewebe beobachtet. Stets sind die erhabenen Teile der Darmschleimhaut, die Falten der bevorzugte Sitz der Erkrankung; von hier breitet sich diese auch auf die benachbarten Schleimhautpartien aus; die stärksten Zerstörungen finden sich wiederum an den Stellen, welche den stärksten mechanischen Insulten durch den Darminhalt ausgesetzt sind, an den Flexuren des Dickdarms und im Mastdarm.

Im katarrhalischen Anfangsstadium der Krankheit ist die Schleimhaut infolge der Hyperämie und serösen Durchtränkung gerötet und geschwollen, ihre Oberfläche erscheint sammetartig. In mikroskopischen Schnitten sieht man die Blutgefäße der Mucosa und Submucosa erweitert und prall mit Blut gefüllt, in den erweiterten Lymphspalten beobachtet man starke Lymphocytenanhäufungen.

An dieses Stadium schließt sich das der Epithelnekrose, das sich makroskopisch durch das Auftreten fleckiger kleienartiger Beläge, mikroskopisch durch die schlechte Färbbarkeit der Kerne in der Epithelschicht zu erkennen gibt. Allmählich greift diese Nekrose weiter in die Tiefe. Die ganze Darmwand erscheint nunmehr verdickt, der ganze Dickdarm bildet dann nicht selten ein starrwandiges Rohr, die Beläge werden zugleich auch infolge fibrinöser Ausschwitzungen massiger und bilden mißfarbige Borken, die oft unter das Niveau der umgebenden Schleimhaut zurücktreten. Auch das darunter liegende Gewebe zeigt serös-fibrinöse Durchtränkung. Die Lymphfollikel der Schleimhaut bieten das Bild eitriger Einschmelzung.

Infolge von Abstoßung der letzteren wie der Schorfe tritt der krankhafte Prozeß in das dritte Stadium, das Stadium der Geschwürsbildung.

Im Gegensatz zu den tiefgreifenden, die Schleimhaut unterminierenden Geschwüren, wie sie sich bei der Amöben-Enteritis finden, stellen die Geschwüre bei der epidemischen Dysenterie in der Regel flache Substanzverluste mit unregelmäßig gezackten Rändern dar. Bei stärkerer Beteiligung der Follikel kommt es gelegentlich zur Vereiterung und Ausstoßung von Follikeln. An solchen Stellen sieht man dann wie mit einem Locheisen ausgestanzte runde Geschwüre,

deren Ränder ein wenig überhängen können. Nie ist aber auch in diesem Falle die Schleimhaut in größerer Ausdehnung unterminiert. Nur selten geht die Geschwürsbildung über die Submucosa hinaus bis in die Muscularis hinein oder bis zur Serosa. Die Geschwürsränder erscheinen infiltriert, wie auch die ganze Umgebung des Geschwürs kleinzellige Infiltration aufweist. In den Schorfen wie auch in den Intercellularräumen der Mucosa und Submucosa sieht man zahlreiche Bakterien.

In jedem Stadium der Erkrankung kann die Heilung eintreten, die natürlich bei den mit Substanzverlusten verbundenen Prozessen nur unter Narbenbildung erfolgen kann. Nicht unerhebliche Verengerungen des Darmlumens zeugen dann bisweilen von der Ausdehnung der einstigen Geschwürsbildung.

Gegenüber den geschilderten Veränderungen im Darm treten die pathologischen Vorgänge in den übrigen Organen ganz in den Hintergrund. Die Mesenterialdrüsen sind gewöhnlich geschwollen und hyperämisch, auch die Nieren zeigen oft Hyperämie. Die Milz ist gewöhnlich unverändert. Im übrigen finden sich an den anderen Organen nur die Zeichen der Anämie und Kachexie.

Nach den übereinstimmenden Berichten aller Untersucher finden sich die Dysenteriebacillen regelmäßig im Darminhalt, besonders in den Schleimflocken; sie liegen hier häufig in Eiterzellen eingeschlossen (Kruse, Dopter); ferner finden sie sich regelmäßig in der geschwürig veränderten Darmwand und den Mesenterialdrüsen. Niemals sind sie dagegen bisher im Urin nachgewiesen worden. Ebenso bemühte sich Shiga vergeblich, Ruhrbacillen in dem Eiter bei abszedierender Parotitis bei Ruhrkranken nachzuweisen. Auch in den inneren Organen der Kranken und Verstorbenen finden sich Ruhrbacillen in der Regel nicht. Nur wenige derartige Beobachtungen sind bisher mitgeteilt worden. So konnte Rosenthal in einem Falle Shiga-Kruse-Bacillen in der Milz und dem Herzblut einer Dysenterieleiche nachweisen; er bezeichnet die hier außerordentlich schwer verlaufene Krankheit als eine Dysenterie-Septikämie. Ebenso wollen Duval & Basset einmal, Knox & Schorer zweimal Shiga-Krusesche Bacillen in der Leber von an Sommerdiarrhöe gestorbenen Kindern gefunden haben. Mühlmann teilt mit, daß er Shiga-Kruse-Bacillen bei an Dysenterie Verstorbenen 1mal in der Leber und Galle, 2mal nur in der Leber, 1mal in der Milz und einmal, wie erwähnt, im Eiter eines Leberabszesses nachgewiesen habe. Auch van Loghem konnte denselben Typ 1mal aus der Milz züchten. Aveline, Boycott & Macdonald fanden den Flexner-Bacillus in der Milz eines an Dysenterie gestorbenen Geisteskranken und Brückner Y-Bacillen bei einer Y-Bacillenträgerin p. m. in den kleinen Gallengängen der Leber; da sich bei der Frau keine Darmgeschwüre nachweisen ließen, nimmt Brückner an, daß die Y-Bacillen auf hämatogenem Wege in die Lebergänge gelangt sind.

Die Dysenterie gehört somit nicht, wie z. B. der Typhus, zu den septikämischen Krankheiten, sie charakterisiert sich vielmehr als eine lokale Erkrankung der Darmschleimhaut und der zugehörigen Lymphdrüsen. Nur die aus den Bakterien freiwerdenden Gifte gelangen mit dem Lymphstrom in die Blutbahn und erzeugen das charakteristische Krankheitsbild, das ähnlich wie bei der Cholera den Eindruck einer schweren Vergiftung, einer akuten Toxinämie, macht. Auch Kruse,

der anfangs in der Ruhr eine rein infektiöse Krankheit sah, gibt neuerdings zu, daß es sich bei ihr um „eine im Darm lokalisiert bleibende Infektion handelt, bei der man die begleitenden Allgemeinerscheinungen zum Teil auf Gifte zurückführen darf".

Die Dysenteriebacillen.

A. Der giftige Typus der Dysenteriebacillen, der Shiga-Kruse-Bacillus.

Morphologie und allgemeines Verhalten.

Der Shiga-Kruse-Bacillus ist ein Kurzstäbchen. Er ist etwa so lang wie der Typhusbacillus, aber dicker und plumper als dieser. In Kulturen ist er nicht selten polymorph, neben großen, wohlausgebildeten Stäbchen sieht man häufig kürzere Formen. An den Enden ist er abgerundet, bisweilen etwas verjüngt.

In Ausstrichpräparaten sieht man gewöhnlich die Bacillen in Haufen zusammenliegen. Dabei legen sie sich mit den Längsseiten aneinander.

In Flüssigkeiten lassen sie sich leicht aufschwemmen und geben dann eine gleichmäßige Trübung. Bei längerem Stehen solcher Aufschwemmungen sinken die Bacillen, abgetötete schneller als lebende, zu Boden und bilden hier einen klumpigen Satz, der sich aber bei leichtem Schütteln des Gefäßes wieder gleichmäßig verteilt.

Fadenbildung ist selten, nur auf Nährböden, die ihnen nicht zusagen, z. B. bei stärkerem Jodkalizusatz (Péju & Rajat), haben die Ruhrbacillen die Neigung, zu Fäden auszuwachsen. Auf stark alkalischen Nährböden bilden sie große Involutionsformen von Flaschen- und Kürbisform (Mühlmann, Bernhardt). In älteren Sekundärkolonien (s. unten) alter Agarkulturen sah Winter neben Fadenbildung große Involutionsformen mit kolbigen und tonnenförmigen Auftreibungen.

Sporen oder sonstige Dauerformen bildet der Bacillus nicht. Seine Kulturen müssen alle 3—4 Wochen übergeimpft werden, da er in gewöhnlichen Röhrchenkulturen nach ca. 4 Wochen zugrunde geht. Länger hält er sich, und zwar nach Martini ca. 3 Jahre lang, in zugeschmolzenen Schrägagarkulturen. In derart behandelten, 1 Jahr alten Kulturen fand Verf. in schlecht färbbaren Detritus eingebettet gut färbbare runde Körnchen, ähnlich wie sie Galli-Valerio in alten Pestkulturen sah. Trotzdem in den Kulturen in ihrer Form erhaltene Dysenteriebacillen nicht mehr nachweisbar waren, ergab eine Uebertragung von ihr auf frische Nährböden wieder eine typische Kultur. In luftverdünntem Raum und vor Austrocknung geschützt, scheint sich also das Protoplasma der Bacillen zu kleinen Kügelchen zu kontrahieren und so seine Keimfähigkeit lange erhalten zu können.

Frische Kulturen des Bacillus zeichnen sich, wie auch bisweilen die Faeces der Ruhrkranken, durch einen eigentümlichen spermaartigen Geruch (Martini & Lentz, Momose, Winter) oder durch einen Geruch nach Trimethyl und Ammoniak aus (Winter). Kulturen auf kohlehydrathaltigen, besonders mit Mannit und Maltose versetzten Nährböden lassen diesen Geruch häufig vermissen. Alten eingeschmolzenen Kulturen dagegen entströmt stets ein unangenehmer fäkaler Geruch.

Almquist beschreibt ganz eigenartige Wuchsformen, die er in Kulturen beobachtet hat, welche tage- und wochenlang bei 10 ° C gehalten worden waren; dabei sah er, daß die Dysenteriebacillen zum Teil zu langen Fäden auswuchsen, und daß sich an ihnen Kugeln bildeten, aus denen, besonders wenn die Kulturen kurz vor der Untersuchung für einige Stunden bei Brütschranktemperatur gehalten wurden, sich wiederum Kugeln oder Stäbchen entwickelten, und zwar teils sehr feine, teils die bekannten plumpen Bacillen. Die neugebildeten Stäbchen vermehrten sich weiter entweder durch direkte Teilung oder durch lebhafte Bildung neuer Kugeln, aus denen dann wiederum Stäbchen sproßten. Almquist hebt hervor, daß die von ihm beobachtete Kugelbildung große Aehnlichkeit mit kugelartigen Gebilden habe, die bei der Plasmoptyse auftreten; da aber bei letzterem Vorgang niemals ein Auskeimen der betreffenden Gebilde beobachtet wird, so hält er die von ihm beobachteten Kugeln für Produkte von andersartigen Vorgängen in der Bakterienzelle, er sieht in ihnen Fruktifikationsvorgänge. Dementsprechend bezeichnet er die Kugeln als Konidien. Eine Bestätigung der Beobachtungen Almquists von anderer Seite steht zurzeit noch aus.

Beweglichkeit, Geißeln.

Der Shiga-Kruse-Bacillus ist unbeweglich und trägt keine Geißeln. Er zeigt jedoch eine außerordentlich lebhafte Molekularbewegung, welche selbst geübte Beobachter verführen kann, ihn im ersten Moment für beweglich zu halten; doch erkennt man bei genauerer Beobachtung deutlich, daß eine typische Ortsbewegung nicht statt hat; nur scheinbar kommt es bisweilen zu geringen Ortsveränderungen, wenn zwei lebhaft oscillierende Individuen aneinander stoßen und nun wie Gummibälle nach verschiedenen Richtungen auseinander fahren. Es macht den Eindruck, daß sich Shiga*) und Flexner durch diese Eigentümlichkeit der Bacillen haben täuschen und zu der Angabe verleiten lassen, daß die von ihnen gefundenen Bacillen beweglich seien, eine Angabe, auf die Kruse die Artverschiedenheit der von ihm gefundenen Stäbchen einerseits und der Shiga- und Flexnerschen Bacillen andererseits hauptsächlich gründete. Es spricht dafür auch der Umstand, daß Shiga sowohl wie Flexner angaben, daß ihnen der Nachweis von Geißeln nur sehr selten und dann stets nur an wenigen Exemplaren im Präparat gelungen sei. Abgesehen hiervon wollen nur Vedder & Duval, Birt & Eckersley sowie Blackham Geißeln nachgewiesen haben. Sie stehen aber mit dieser Angabe im Gegensatz zu allen anderen Untersuchern. Die von ihnen gesehenen Geißeln dürften Schlierenbildungen gewesen sein, wie sie bei Anwendung der van Ermengemschen Methode, nach der sie gearbeitet haben, häufig sind. Bei der Färbung nach der außerordentlich feinen Methode von Zettnow und der Verwendung von keimfrei gemachtem Wasser bei der Herstellung des Deckglaspräparats sind Geißeln an den Bacillen nicht nachweisbar.

Mühlmann will durch die Züchtung in stark alkalischen Nährmedien drei vorher unbewegliche Shiga-Kruse-Stämme in stark bewegliche Bakterien umgezüchtet haben. Leider sagt er aber nicht, ob die so umgewandelten Stämme im übrigen sich noch wie echte Dysenteriestämme verhielten. Da der eine Stamm dabei gleichzeitig gelernt hatte, Traubenzucker zu vergären und seine vorher vorhandene Meerschweinchenpathogenität eingebüßt hatte, ein anderer nach der Umzüchtung in Lackmusmolke Alkali bildete, darf man an der Dysenterienatur der umgezüchteten Stämme berechtigterweise zweifeln. Eine Nachprüfung dieser Angaben von Mühlmann durch Bernhardt hat sie in keiner Weise bestätigt.

---

*) Shiga hat dieses v. Drigalski gegenüber zugegeben.

Der Bacillus färbt sich mit allen Anilinfarben, doch ist die Färbung bei der Herstellung des Präparats aus Kulturen nie gleichmäßig; neben gut gefärbten Individuen sieht man stets viele, welche den Farbstoff schwächer aufgenommen haben.

Bisweilen sieht man bei der Färbung mit Methylenblau oder verdünntem Karbolfuchsin Polfärbung, besonders gut an Bacillen, die im Tierkörper (Meerschweinchenperitoneum) oder auf Kartoffeln (Kruse) gewachsen sind.

Bei der Gramschen Färbung wird der Bacillus entfärbt und nimmt die Kontrastfarbe an.

Nakanishi fand bei der Färbung nach seiner Methode in den Ruhrbacillen meist mehr oder weniger unregelmäßig gestaltete sowie unregelmäßig gelagerte Kerne im Gegensatz zum Typhusbacillus und Batc. ocli, die ganz regelmäßig entweder einen runden, ovalen oder sanduhrförmigen Kern in der Mitte der Zelle oder zwei Kerne zeigen.

Kulturelles Verhalten.

Der Shiga-Kruse-Bacillus wächst auf allen gebräuchlichen Nährböden gut. An die Alkaleszenz der Nährmedien stellt er keine besonders hohen Anforderungen; wenn er auch auf neutralen und leicht alkalischen Nährmedien am besten fortkommt, so paßt er sich doch leicht auch schwachsauren und stärker alkalischen Reaktionen des Nährbodens an (Dombrowski, Mühlmann, Bernhardt).

Sein Temperaturoptimum liegt bei 37°, doch wächst er auch bei Zimmertemperatur gut; bei einer Temperatur unter +6° C gedeiht er nicht. Er wächst aërob wie auch anaërob gut. In einer reinen Sauerstoffatmosphäre gedeiht der Shiga-Kruse-Bacillus nach Logie gut, Moore & Williams wollen dagegen gesehen haben, daß sein Wachstum schon in einer 90-proz. Sauerstoffatmosphäre gehemmt wird.

Auf der Kartoffel bildet der Dysenteriebacillus wie der Typhusbacillus einen dünnen Ueberzug, der bei leicht saurer Reaktion der Kartoffel weiß und kaum sichtbar bleibt, bei alkalischer Reaktion dagegen deutlicher sich abhebt und sich bräunlich färbt.

Die Gelatine verflüssigt er nicht. In der Tiefe der Gelatineplatten bildet er nach 24 Stunden kleine helle, leicht gelbbraun gefärbte Kolonien von runder oder ovaler Form mit scharfer Kontur; sie erscheinen leicht gekörnt, im übrigen wenig charakteristisch; in älteren Kulturen nehmen sie einen dunkleren Farbenton an. Die oberflächlichen Kolonien bieten anfangs das gleiche Aussehen wie die tiefen, doch zeigen sie schon nach 48 Stunden das Bestreben, sich auf der Gelatine auszubreiten. Diese Kolonien sind zart und durchsichtig, sie besitzen unregelmäßig gezackte Ränder; bei schwacher Vergrößerung zeigen sie die bekannte weinblattartige Struktur, wie sie die Typhuskolonien zeigen. Auch bei ihnen ist meist deutlich ein gewöhnlich exzentrisch gelegener runder Nabel sichtbar, dem die Blattrippen vielfach zustreben.

Wenn Shiga angibt, daß diese typische Wachstumsform nur in Gelatineplatten zu finden sei, deren Gehalt an Gelatine 10 Proz. nicht übersteige, so kann Verf. auf Grund eigener Untersuchungen dem nicht zustimmen, da er auch in 15-, ja selbst 20-proz. Gelatine die beschriebene Koloniebildung nach 48-stündigem Wachstum der Kulturen regelmäßig, wenn auch bei manchen Stämmen spärlicher als bei anderen beobachtet hat.

Almagia macht darauf aufmerksam, daß zu starkes Kochen der Gelatine einen ungünstigen Einfluß auf die Kolonienbildung der Ruhrbacillen hat. Durch Züchtung auf gekochter und ungekochter Gelatine will er sogar Varietäten erzeugt haben, die durch Wachstumseigentümlichkeiten, Bildung von stark aufgefaserten neben normalen runden Kolonien und Herabsetzung der Agglutinabilität der auf gekochter Gelatine gewonnenen Kulturen sich unterscheiden.

In der Piorkowskischen Harngelatine wächst der Shiga-Kruse-Bacillus ähnlich wie der Typhusbacillus in mit feinen Ausläufern versehenen Kolonien (Rosenthal).

In der Gelatinestichkultur wächst der Shiga-Kruse-Bacillus gleichmäßig längs des ganzen Striches, auf der Oberfläche bildet er eine zarte weinblattartige Ausbreitung.

Auf der Agarplatte wächst der Ruhrbacillus schwächer als das Bact. coli. Er bildet nach 24 Stunden ca. 1—$1^1/_2$ mm im Durchmesser betragende runde, flache Kolonien, die im auffallenden Lichte weißlich und feucht, im durchfallenden Lichte bläulich-grau und durchscheinend sind.

Baerthlein berichtet neuerdings, daß er in Kulturen von älteren Shiga-Kruse-Stämmen auf der Agaroberfläche teils helle, durchscheinende, zerfließende und geriffelte, teils auch glattrandige, zarte Kolonien mit langen schlanken, zu Fadenbildung neigenden Bacillen und daneben gelbweiße, undurchsichtige glattrandige Kolonien mit kurzen, plumpen Bacillen gesehen habe. Er sieht in diesen Veränderungen echte Mutationen. Es scheint sich aber, da der Vorgang bisher nur an alten, lange fortgezüchteten Kulturen beobachtet worden ist, um kulturelle Modifikationen zu handeln, wie Verf. sie bei alten Kulturen anderer Bakterien, z. B. dem Enteritis Gärtner, seit langen Jahren kennt.

Auch die von Winter ausführlich beschriebenen, in alten Kulturen auftretenden Sekundärkolonien sind wohl allen Untersuchern bekannte, aber bisher wenig beachtete Gebilde. Sie heben sich in der Regel durch ihre hellere Farbe deutlich von dem grauen Mutterkulturrasen ab. Wie Winter feststellte, geht ihre Bildung selbst in Röhrchen, die unter ganz gleichen Bedingungen gehalten werden, ungleichmäßig vor sich und ist oft von Zufälligkeiten abhängig. Sie haben aber insofern eine besondere Bedeutung für die Erhaltung der Kultur, als die in ihnen vorhandenen Bacillen ganz besonders resistent sind und sich noch weiterimpfen lassen, wenn der primäre Kulturrasen schon längst vollständig abgestorben ist. Weiterimpfungen von solchen Sekundärkolonien ergaben in der Regel Kulturen, in denen keine Sekundärkolonien sich ausbildeten. Wir haben es hier also offenbar mit ganz analogen Modifikationen zu tun, wie sie R. Müller, Bernhardt und Saisawa auf kohlehydrathaltigen Nährböden gesehen haben (cf. das Kapitel „Kulturelle Differentialdiagnose"). Winter nimmt auf Grund seiner Untersuchungen an, daß die Sekundärkolonien ihr Nährmaterial aus den abgestorbenen Bakterien des primären Kulturrasens beziehen.

Im Agarstich wächst der Ruhrbacillus gleichmäßig längs des Stiches, sich auf der Oberfläche ausbreitend.

Die Strichkultur auf Schrägagar ist flach, nur wenig über den Strich ausgebreitet und durchscheinend; sie glänzt feucht und irisiert nicht, eine Erscheinung, die manche ruhrähnliche Stäbchen sehr deutlich zeigen.

Bouillon- und Peptonwasser wird durch die Bacillen gleichmäßig getrübt unter Bildung eines geringen Bodensatzes; nach 48 Stunden wird die oberste Schicht des Nährbodens klarer, doch tritt auch bei längerem Stehen der Kultur keine vollständige Klärung ein.

Weder in Bouillon noch in Peptonlösung bildet der Shiga-Kruse-Bacillus nach den übereinstimmenden Angaben fast aller Untersucher Indol. Nur Amako will in einer 3 Wochen alten Kultur des Bacillus in Peptonwasser eine geringe, aber deutliche Indolreaktion gesehen

haben. Dagegen bilden Shiga-Kruse-Stämme aus Nitraten Nitrite. Nur ganz vereinzelt fand Pelz Stämme, welche bei Anwendung des Griesschen Reagens Spuren von Nitrit in den Kulturen erkennen ließen. Logie sah im Gegensatz dazu bei allen von ihm untersuchten Stämmen Nitritbildung; sie ging aber nur sehr langsam vor sich und erreichte erst nach 4 Wochen ihren Höhepunkt. Ein weiterer Abbau der Nitrite findet nicht statt.

Kahmhautbildung ist besonders bei solchen Stämmen, welche die Fähigkeit besitzen, stark wirkende lösliche Toxine auszuscheiden, fast regelmäßig zu beobachten. Wie nämlich Todd, Rosenthal und Kraus zuerst nachgewiesen haben, bildet der Shiga-Kruse-Bacillus in älteren Kulturen in flüssigen Nährmedien lösliche Toxine, welche in das Nährmedium übergehen. (Näheres siehe im Kapitel Ruhrtoxine.)

In sterilisierter Kuhmilch bildet der Shiga-Kruse-Bacillus ein wenig Säure, jedoch wird die Milch auch bei längerem Stehen nicht koaguliert.

Ebenso findet in Kulturen in Petruschkyscher Lackmusmolke schwache Säurebildung statt, etwa in demselben Grade wie in Kulturen des Typhusbacillus in diesem Medium; wie dieser läßt auch der Shiga-Kruse-Bacillus die Lackmusmolke klar.

In Traubenzucker-Nährböden bildet der Bacillus kein Gas; den Rothbergerschen Neutralrot-Traubenzuckeragar läßt er unverändert.

Auf Lackmus-Milchzucker-Agar nach v. Drigalski bildet der Bacillus nach 16 Stunden gleichmäßig runde tautropfenartige Kolonien von ca. 1 mm Durchmesser, die im durchfallenden Lichte eine leichte milchige Trübung zeigen. Da der Milchzucker durch den Bacillus nicht zersetzt wird, erscheinen die Kolonien auf unverändert blauem Grunde. (Näheres über diese Nährböden siehe im Kapitel: Bakteriologischer Nachweis der Ruhrbacillen.)

Die von Lentz und fast gleichzeitig und unabhängig von ihm von Hiss & Russel zur Differenzierung der verschiedenen Ruhr- und ruhrähnlichen Bakterien empfohlenen Differentialnährböden, den Mannit- und Maltose-Lackmusagar (nach v. Drigalski & Conradi) läßt der Shiga-Kruse-Bacillus beim Wachstum im Oberflächenausstrich unverändert.

In gleicher Weise wird auch Saccharose-Lackmusagar durch ihn nicht verändert, während Dextrose-Lackmusagar durch Säurebildung gerötet wird (Hiss).

Pottevin konnte nachweisen, daß Mannit zwar auch vom Shiga-Kruse-Bacillus vergoren wird, und zwar um so stärker, je mehr Pepton in dem Nährsubstrat enthalten ist, daß aber stets nur so geringe Mengen des Mannits dabei umgesetzt werden, daß die dabei gebildete Säure gegenüber den alkalischen Zersetzungsprodukten des Peptons sich nicht geltend machen, d. h. den Lackmusfarbstoff nicht rot färben kann. Ganz analog führte Winter den zahlenmäßigen Nachweis, daß auch Maltose in erheblichem Grade und in geringerem Maße auch Milchzucker vom Shiga-Kruse-Typus vergoren werden, daß aber die dabei gebildete Säure durch gleichzeitig aus den Eiweiß- bzw. Peptonkörpern des Nährbodens sich bildendes Ammoniak überneutralisiert wird.

In Stichkulturen in Lackmusnährböden, die mit Kohlehydraten versetzt sind, reduzieren die Ruhrbacillen in den tieferen Schichten des Nährbodens den Lackmusfarbstoff, während letzterer in den oberen, dem Luftsauerstoff zugänglichen Schichten nicht verändert wird (Lentz).

M. Blanc konnte, wie Vaillard & Dopter mitteilen, im Filtrat von Kulturen des Shiga-Kruse-Bacillus in Martinscher Bouillon Essigsäure, Bernsteinsäure sowie flüchtige Basen nachweisen. Ebenso fand Hölling nach einer Mitteilung Kruses in Traubenzucker-Bouillonkulturen des Bacillus Essigsäure. Sera, der später diese Untersuchungen von Hölling wieder aufnahm, fand, daß die Ruhrbacillen aus Traubenzucker in wechselnden Mengen Essig- und Ameisensäure, aus Glyzerin Essigsäure, etwas weniger Ameisensäure und Spuren von Propionsäure und aus Mannit Ameisensäure und in geringen Mengen Essigsäure bilden; niemals konnte er Alkohol in den Kulturen nachweisen. Winter dagegen stellte fest, daß die Ruhrbacillen aus Maltose und Milchzucker stets neben Kohlensäure auch geringe Mengen von Alkohol bildeten. Daneben fand er in der Kulturflüssigkeit Schwefelammonium, freies Ammoniak und Schwefelwasserstoff, ferner Buttersäure und geringe Mengen von höheren Fettsäuren, vielleicht Capron-, Capryl- und Caprinsäure, in mit Milchsäure versetzten Kulturmedien auch noch Ameisen- und Essigsäure in geringen Mengen. Auch Trimethylamin wies er in den Ruhrkulturen nach und führt auf diesen Stoff den eigentümlichen Geruch der Ruhrkulturen zurück.

Menschliche und tierische Galle, rein verwandt oder einem Nährboden zugefügt, hemmt das Wachstum des Shiga-Kruse-Bacillus und setzt seine Virulenz herab (Vetrano, Hirokawa, Ottolenghi).

Péju & Rajat geben an, daß ein geringer Zusatz von Jodjodkalilösung (4 Tropfen konzentrierter wässeriger Lösung zu einem Bouillonröhrchen) das Wachstum der Ruhrbacillen außerordentlich begünstige, stärkere Jodkalikonzentration (8 Tropfen) es dagegen hemme.

Koraen fand, daß die Ruhrbacillen in flüssigen Nährböden, die er aus sterilisiertem Düngerextrakt hergestellt hatte, gut gediehen und in wenigen Tagen ihr Wachstumsmaximum erreichten.

Resistenz.

Wie in Kulturen zeigen die Shiga-Kruse-Bacillen auch äußeren Einflüssen, wie sie unter natürlichen Verhältnissen auf sie einwirken, und den gebräuchlichen Desinfektionsmitteln gegenüber nur eine verhältnismäßig geringe Widerstandsfähigkeit.

So gelingt es gewöhnlich schon nach 2 Tagen nicht mehr, sie aus Faeces zu züchten, falls letztere nicht unter besonderen Vorsichtsmaßregeln, z. B. auf Eis, aufbewahrt werden (Kruse). Rosculet konnte sie an den Hemden Ruhrkranker nur 8 Tage, Blackham an Kleidern 3 Wochen lang nachweisen. Auch in gewöhnlicher Milch, in welcher sie mit dem Heere der Milchsäurebakterien in Konkurrenz treten, sind sie oft schon nach 8 Tagen abgetötet, in etwa derselben Zeit gehen sie auch in Butter und Käse, sowie im Wasser zugrunde (E. Pfuhl). In nicht sterilisiertem, unreinem Wasser gehen sie nach Vincent schon in 2—6 Tagen zugrunde. Dagegen fand dieser Forscher sie in sterilem destilliertem Wasser noch nach 10—12 Tagen lebensfähig, weniger lange in sterilisiertem unreinem Wasser. Dombrowski will sie dagegen aus sterilisiertem Leitungswasser noch nach 72 Tagen herausgezüchtet haben. Nach den Untersuchungen E. Pfuhls halten

sie sich in trockenem Sande etwa 12 Tage, an Leinwand angetrocknet 17 Tage, in feuchter Gartenerde dagegen ebenso wie nach Kruse an mäßig feuchter Leinwand oberflächlich angetrocknet, mehrere Monate. Rosenthal konnte die auf Früchten und Gemüse aufgetragenen Bacillen nur bis zum 11. Tage nachweisen, während Dombrowski ihr Nachweis auf Brotrinde und auf der Oberfläche von Kartoffeln schon nach 3 Tagen, auf trockner Brotkrume nach 6 Tagen nicht mehr gelang. Maurel fand sie auf rohem Fleisch nach 24 Stunden noch lebensfähig. Auch in Mischkulturen, selbst mit dem sehr nahe verwandten Flexner-Bacillus, geht der Shiga-Kruse-Bacillus sehr rasch zugrunde (Lentz). Alle diese Untersuchungen zeigen, daß der Bacillus der Konkurrenz anderer Bakterien und der Austrocknung sehr schnell erliegt, in sterilen Medien jedoch, wenn in ihnen auch nur ein geringer Wassergehalt und wenige Nährstoffe enthalten sind, verhältnismäßig lange lebensfähig bleiben kann.

Im Gegensatz zu allen anderen Untersuchern fand Karlinski die Resistenz der Shiga-Kruse-Bacillen weit weniger gering. Er konnte sie in Stühlen, die arm an Coli waren, noch nach 30 Tagen, in bereits fäkulenten Stühlen noch nach 20 Tagen nachweisen. In abgekochtem Wasser hielt sich der Bacillus bis 71, in Schleimflocken eingebettet 120 Tage, bei gleichzeitiger Sonnenbeleuchtung 20, in Schleimflocken 90 Tage lebensfähig, in gewöhnlichem Brunnenwasser 42—56 Tage je nach der Temperatur, in Gartenerde 38, in Lehmboden 106—128 Tage. An Leinwand angetrocknet gingen sie im Sonnenlicht in $^1/_2$ Stunden, vor Sonnenlicht geschützt dagegen erst in 79 Tagen, im Dunkeln bei Kellertemperatur sogar erst in 130 Tagen zugrunde. Im Bettstroh hielten sie sich 30, an Schafwolle 106 Tage. Frisch bereitete Kalkmilch desinfizierte frische Ruhrstühle in 20—50 Minuten. Temperaturen von 8—16° C schädigten sie selbst in 14-tägiger Einwirkung nicht.

Die meisten dieser hier mitgeteilten Resultate weichen von denen anderer Untersucher so erheblich ab, daß man sich zunächst des Gedankens nicht erwehren kann, daß sie Beobachtungsfehlern ihre Entstehung verdanken. Winter, der allerdings mit Y-Bacillen seine Resistenzprüfungen anstellte, will die große Verschiedenheit in den Angaben der verschiedenen Autoren und besonders Karlinskis aus verschieden starker Einsaat von Kultur bei Anstellung der Versuche erklären, da er sah, daß z. B. aus Leitungswasser Y-Kultur nach schwacher Einsaat nur 15 Tage, nach starker Einsaat jedoch 122 Tage lang herauszuzüchten war.

Direktes Sonnenlicht tötet die Shiga-Kruse-Bacillen in 30 Minuten (Shiga).

Niedrige Temperaturen verzögern das Absterben der Bacillen (Vincent). Der Winterkälte widerstehen sie nach den Untersuchungen von G. Schmidt etwa 2 Monate lang. Dagegen fallen sie höheren Temperaturen schnell zum Opfer. Nach Kolle und Rosenau werden sie bei einer Temperatur von 60° C in 10 Minuten abgetötet. Auch Frost & Swenson und Frost & Whitmann bestätigen die große Hinfälligkeit des Shiga-Kruse-Bacillus bei erhöhter Temperatur. Dasselbe zeigen auch die Versuche, die Schüder & Proskauer mit dem Rietschel & Hennebergschen fahrbaren Trinkwasserbereiter anstellten. Hierin wurden bei einer Stundenleistung von 320 l sterilen Wassers und einer Temperatur von 101—104° C Ruhrbacillen mit Sicherheit abgetötet.

Nach den Untersuchungen von Sachs-Müke geht der Bacillus im Innern von Eiern, in die er durch Spalten in der Schale, nicht aber durch die intakte Schale hindurch, eindringen kann, durch ein 6 Minuten langes Kochen der Eier mit Sicherheit zugrunde.

In 0,5-proz. Karbollösung gehen sie in 6 Stunden, in 1-proz. Karbollösung in 30 Minuten zugrunde; durch 5-proz. Karbol- und eine schwache (1:20000) Sublimatlösung werden sie augenblicklich abgetötet. Alkohol tötet sie schon in schwachen Konzentrationen (5—10 Proz.) in wenigen Minuten ab. Formaldehyd hemmt in Konzentrationen von 1:40000 ihre Entwickelung in Milch (Kolle). Antiformin tötet selbst in starken Verdünnungen die Ruhrbacillen schnell ab und löst sie auf (Uhlenhuth & Xylander).

Nickel prüfte die Widerstandsfähigkeit der Ruhrbacillen gegenüber verschiedenen in der Ruhrtherapie angewandten Medikamenten. Er fand, daß Acidum tannicum, Acidum salicylicum und Argentum nitricum zum Nährboden zugesetzt noch in Konzentrationen von 1:5000—10000 stark entwickelungshemmend wirkten; in gleichen Konzentrationen auch Tannigen und Tannalbin. Dagegen waren Acidum boricum und Bismuthum subnitricum selbst in Konzentrationen von 1:1000 kaum wirksam. Lebende Kultur von Shiga-Kruse-Bacillen wurde dagegen durch Acidum tannicum nicht abgetötet.

B. Die giftarmen Typen der Dysenteriebacillen.

I. Der Flexner-Bacillus.

Morphologische Eigenschaften.

Der Flexner-Bacillus ist ebenfalls ein kurzes plumpes Stäbchen; im allgemeinen ist er etwas schlanker als der Shiga-Kruse Bacillus (Pfuhl und seine Mitarbeiter). Wie dieser ist er unbeweglich und zeigt ebenfalls eine außerordentlich lebhafte Molekularbewegung. Er hat keine Geißeln und bildet keine Sporen.

Er färbt sich mit Anilinfarben gut, jedoch ungleichmäßig. Bei der Gramschen Färbung wird er entfärbt und nimmt die Kontrastfarbe an.

Kulturelles Verhalten.

Auch kulturell verhält sich der Flexner-Bacillus sehr ähnlich dem Shiga-Kruse-Typus. Er gedeiht leicht auf allen gebräuchlichen neutralen oder schwach alkalischen Nährböden. Sein Temperaturoptimum liegt bei 35—37° C, doch kommt er auch bei niedrigen Temperaturen fort und vermehrt sich sogar noch im Eisschrank (5—6° C).

In der Gelatineplatte findet man selten die für den Typhus- und Shiga-Kruse-Bacillus charakteristischen weinblattartigen Oberflächenausbreitungen, vielmehr sieht man hier in der Regel nur knopfartig erhabene, runde Auflagerungen (Pfuhl, Schmiedicke, Schüder & Lentz).

In den tiefliegenden Kolonien in der Gelatineplatte, der Gelatinestichkultur, ferner in den Agarkulturen ist kein Unterschied zwischen dem Flexner- und dem Shiga-Kruse-Bacillus zu konstatieren.

Die Bouillon trübt der Flexner-Bacillus gleichmäßig unter allmählich von oben her eintretender Klärung. Kahmhautbildung ist bisher nicht beobachtet worden.

Dagegen bildet der Flexner-Bacillus in Bouillon und Peptonlösung Indol. Die Indolbildung erfolgt langsam nach 3—5×24 Stdn. und ist bei verschiedenen Stämmen verschieden stark (Lentz, Leiner,

Eckert, Firth). Shiga fand indessen auch Flexner-Stämme, die sehr schnell und stark Indol bildeten. Da sich ihr Vermögen, Eiweiß schnell zu spalten, auch bei Anstellung der Mannitprobe (cf. den Abschnitt Differentialdiagnose) störend bemerkbar machte, glaubte er sie als einen besonderen Typ der Ruhrbacillen ansprechen zu sollen. Ebenso bildet der Flexner-Bacillus aus Nitraten schnell und reichlich Nitrit (Pelz, Logie). Logie fand, daß diese Bildung schon nach 5 Stunden in Kulturen beginnt und nach 8—10 Stunden ihr Maximum erreicht; die Nitrite werden aber sofort weiter abgebaut, so daß nach 18 Stunden in den Kulturen kein Nitrit mehr nachweisbar ist.

Lösliche Toxine sind in seinen Kulturen bisher nur selten und in geringen Mengen nachgewiesen worden, wie auch die Bakterienleibessubstanz des Flexner-Bacillus nur wenig giftig ist (Dörr, Kolle, Heller & de Mestral).

In Milch, Petruschkyscher Lackmusmolke und Neutralrot-Traubenzuckeragar verhält sich der Flexner- wie der Shiga-Kruse-Bacillus. Ebenso wächst er wie dieser auf Lackmus-Laktoseagar in runden, nur wenig milchig getrübten Kolonien, die den Agar unverändert lassen oder leicht blau färben.

Mannit und Maltose werden durch ihn unter Säurebildung gespalten (Lentz, Hiss & Russel), ebenso nach Angabe von Hiss Dextrose und Saccharose. Bezüglich des letztgenannten Zuckers kann Verfasser die Angabe von Hiss nicht bestätigen; die drei von ihm untersuchten Flexner-Stämme ließen mit Saccharose und Lackmus versetzte Nährböden stets unverändert.

In menschlicher Galle gedeiht der Flexner-Bacillus sehr gut (Hirokawa), ebenso in starker, 90-proz. und konzentrierter Sauerstoffatmosphäre (Moore & Williams).

II. Der Bacillus Y (Hiss-Russel).

Der Y-Bacillus steht dem Flexner-Bacillus außerordentlich nahe. Morphologisch ist er von ihm gar nicht zu unterscheiden und auch in den gebräuchlichen Kulturmedien verhält es sich größtenteils wie dieser. Nur bildet er nicht mit solcher Regelmäßigkeit in flüssigen Nährmedien Indol; man trifft hier nebeneinander in derselben Epidemie Stämme, die schon in wenigen Tagen deutlich nachweisbare Mengen Indol bilden, und solche, bei denen die Indolbildung außerordentlich spät auftritt oder überhaupt ausbleiben kann (Kruse, Lentz, Hagenauer Epidemie). Schwarze fand bei einer kleinen Epidemie, die 14 Fälle umfaßte, bei keinem der von ihm isolierten Stämme, Hohn dagegen bei seinen sämtlichen Stämmen am 3. Tage deutliche Indolbildung. Shiga sah bei Verwendung einer 1-proz. Peptonlösung zur Kultur erst nach 3 Wochen eine schwache und selbst dann inkonstante Indolreaktion; in einer 2-proz. Peptonlösung fiel dagegen die Reaktion schon nach 1 Woche deutlich positiv aus. Die Bildung von Nitriten aus den Nitraten des Nährbodens geht langsamer und unvollkommener vor sich als beim Flexner-Bacillus (Pelz). Auch die Y-Stämme bauen zumeist die Nitrite nach Logie schnell weiter ab; nur der Stamm Jürgens (Gruppe) tat dies bei Logies Untersuchungen in traubenzuckerfreien Nährmedien nicht, so daß dieser

Stamm eine regelrechte Cholerarotreaktion gab. Rieckenberg*), der unter Leitung des Verf. diese Angaben von Pelz und Logie nachprüfte, fand bei einer größeren Anzahl von Y-Stämmen, die verschiedenen Epidemien entstammten, Nitrosoindolreaktion.

Deutlichere Unterschiede zwischen dem Y- und dem Flexner-Bacillus treten indessen auf zuckerhaltigen Lackmusnährböden zutage. Schon auf dem Lackmus-Laktoseagar (mit und ohne Kristallviolettzusatz) zeigt der Y-Bacillus einige Abweichungen vom Flexner-Bacillus. Er wächst hier in 2 bis 3 mm Durchmesser zeigenden Kolonien, welche meist einen deutlich gezackten Rand haben (Lentz, Lucksch, Schwarze, Hagenauer Epidemie), auch nicht immer runde, sondern oft verzerrte Form aufweisen und im Gegensatz zu den stets blau erscheinenden Kolonien des Shiga-Kruse- und Flexner-Bacillus einen mehr rotvioletten Farbenton erkennen lassen (Lentz, Hagenauer Epidemie). Dieser Unterschied tritt in Ausstrichen von Dysenteriestuhl fast regelmäßig hervor, weniger deutlich in Ausstrichen von Reinkulturen. Jene Rotviolettfärbung hängt wohl mit der Fähigkeit des Y-Bacillus zusammen, geringe Mengen Milchzucker zu zerlegen, wie Winter nachgewiesen hat. Von den zur Differentialdiagnose empfohlenen Zuckerarten vergärt der Y-Bacillus Mannit, nicht dagegen Maltose und Saccharose (Lentz, Hiss). Bei der Hagenauer Ruhrepidemie wurden indessen 3 Y-Stämme gefunden, die den Maltose-Lackmusagar ganz schwach röteten und ebenso wollen Baermann & Schüffner sowie O. Mayer bei den von ihnen gefundenen Y-Stämmen leichte Rotviolettfärbung des Lackmus-Saccharoseagars beobachtet haben. Diese Beobachtungen dürften ebenfalls in der von Winter gemachten Beobachtung ihre Erklärung finden.

III. Der Strongsche Bacillus.

Der Strongsche Bacillus ist in der Form ebenfalls dem Flexner-Bacillus ähnlich. Auf der Oberfläche von Gelatineplatten bildet er reichlich weinblattartige Ausbreitungen. Im übrigen verhält er sich auf den gebräuchlichen Nährböden wie die anderen Typen. Die vom Verf. geprüfte Kultur bildete kein Indol. Dagegen berichten Shiga und Morgan, daß der Strongsche Bacillus prompt Indol bilde. Er verhält sich also anscheinend in diesem Punkte ebensowenig konstant wie der Bac. Y, dem er auch sonst nahe steht.

Auf Lackmus-Laktoseagar gedeiht der Strongsche Bacillus auch bei Kristallviolettzusatz und bildet blaue runde Kolonien. Er vergärt Mannit (Lentz), Saccharose (Hiss, Shiga), Rhamnose und Raffinose (R. Müller), nicht aber Maltose.

Morgan stellte bei einem von Kruse erhaltenen Stamm auch Vergärung von Dulcit, Sorbit, Galaktose fest. Wie aber die gleichzeitige Vergärung von Maltose und Milchgerinnung beweisen, handelte es sich um einen durch lange Fortzüchtung veränderten Stamm (s. später im Kapitel Differentialdiagnose), so daß der Verdacht gerechtfertigt ist, daß auch die Vergärung der anderen hier genannten Kohlehydrate möglicherweise nur eine Eigenschaft des alten Laboratoriumsstammes ist. Sehr dankenswert wäre es, wenn die Angaben Morgans an frisch gezüchteten Strong-Stämmen nachgeprüft würden, da sich hierbei möglicherweise Anhaltspunkte für eine exakte kulturelle Differenzierung des Bac. Strong von den anderen giftarmen Typen ergeben werden.

*) Noch nicht veröffentlicht.

Resistenz der giftarmen Typen.

Wie schon das Wachstum bei Eisschranktemperatur und auf kristallviolетthaltigem Lackmus-Laktoseagar andeutet, sind die giftarmen Typen der Ruhrbacillen gegen äußere Schädlichkeiten nicht so hinfällig wie der Shiga-Kruse-Typus. Es zeigt sich dies auch in Kulturen, in denen sie sich 2—3 Monate lang lebensfähig erhalten. Auch in den Faeces der Kranken bleiben sie wenigstens einige Tage lebensfähig und fallen nicht so schnell der Ueberwucherung durch die Colibakterien zum Opfer. Winter konnte Y-Bacillen in sterilisiertem Leitungswasser nach geringer Einsaat 15 Tage, nach starker Einsaat sogar 122 Tage lang nachweisen, in nicht sterilisiertem Leitungswasser 9 Tage lang, in Ruhrstühlen bis zu 9 Tagen, an Kleiderstoffen angetrocknet bis zu 150 Tagen. Direktes Sonnenlicht tötete sie bei verschiedenen Versuchsanordnungen in längstens 10 Stunden ab. In der Konkurrenz mit dem Shiga-Bacillus gewinnt der Flexner-Bacillus, wie Lentz zeigen konnte, schnell die Oberhand. Auch nach den Untersuchungen von Vincent sowie Frost & Whitman ist der Flexner-Bacillus resistenter als der Shiga-Kruse-Typus. Gegen Erwärmung ist aber auch er nach den Untersuchungen von Frost & Swenson sehr hinfällig und stirbt bei Temperaturen von 55—60° C schnell ab. Nach Hartung töten 0,5-proz. Lösungen von Chininum hydrochloricum und Chinosol den Flexner-Bacillus in 5—10 Minuten, 0,25-proz. Lösungen in 1—2 Stunden; etwas schwächer wirkten 0,1- bis 1,0-proz. Kollargol- und Protargollösungen, deutlich geringer war die Wirkung von Phenokollchlorid und Phenol, sehr langsam wirkten Tannin, Urotropin und Citarin, während Antipyrin, Pyramidon und Atoxyl überhaupt kaum eine Wirkung erkennen ließen.

Bakteriologischer Nachweis der Ruhrbacillen.

Unter den kulturellen Verfahren, die für die Züchtung der Dysenteriebacillen, besonders für ihre Isolierung aus den Faeces der Kranken empfohlen worden sind, nimmt der Lackmus-Laktoseagar nach wie vor die erste Stelle ein, für die Züchtung des Shiga-Kruse-Bacillus speziell der von v. Drigalski empfohlene Ruhragar (ohne Kristallviolett). Auf diesem Agar gedeiht der Bacillus üppig und bildet schon in 20 Stunden Kolonien von $1^1/_2$—2 mm Durchmesser. Auf dem v. Drigalski-Conradischen Lackmus-Laktoseagar (mit Kristallviolett) dagegen gedeiht der Shiga-Kruse-Bacillus häufig nur kümmerlich; die Anwendung dieses Agars empfiehlt sich daher zur Isolierung dieses Typus weniger. Der Lackmus-Milchzuckeragar wird folgendermaßen hergestellt:

Zu 2 Liter flüssigen gewöhnlichen Fleischwasserpepton-Agars wird eine Lösung von 26 g Milchzuckers in 260 ccm Lackmuslösung (nach Kahlbaum) gefügt; es wird erst die Lackmuslösung für sich 10 Minuten lang im Dampftopf gekocht, sodann der Milchzucker hinzugefügt und nun das Gemisch noch 10—15 Minuten im Dampftopf gelassen. Vor dem Mischen läßt man die Lackmus-Milchzuckerlösung unter mehrmaligem Lüften des Wattepfropfs zweckmäßig auf etwa 40—50° C abkühlen, damit ein etwa eingetretener Umschlag der blauen Lackmusfarbe in braunrot sich wieder zurückbilden kann. Auch den Agar verwendet man zweckmäßig nicht kochend heiß, sondern läßt ihn vor dem Mischen auf etwa 70° abkühlen, da in zu heißer Lösung wieder der Umschlag des Lackmusfarbstoffes eintritt. Nach der Mischung des Agars mit der Lackmus-Milchzuckerlösung erscheint der Nährboden leicht sauer. Unter ständigem

Schütteln des ihn enthaltenden Gefäßes wird nun vorsichtig so viel heiße Normal-Sodalösung zugesetzt, bis der beim Schütteln sich bildende Schaum, der anfangs rot ist, sich in wenigen Sekunden deutlich blau färbt. Der Agar selbst erscheint dann noch rotviolett, nimmt beim Abkühlen jedoch einen mehr blauvioletten Farbenton an; seine Alkaleszenz entspricht dann einem Zusatze von ca. 0,4 Proz. Normal-Sodalösung zu dem neutral gemachten Nährboden*). Der Nährboden wird in kleineren Kolben (von 100—200 ccm Inhalt) aufbewahrt, um unnötiges Erwärmen größerer Mengen zu vermeiden. Zum Gebrauche wird er in ca. 2 mm hoher Schicht in Petrischalen von 10 oder 15 cm Durchmesser gegossen. Die Schalen läßt man an der Luft etwas trocknen; man kann sie zu dem Zwecke, nachdem sie erstarrt sind, umgekehrt mit einem Rande auf den ebenfalls umgekehrt auf dem Tische liegenden Deckel setzen, um sie vor Luftinfektionen zu bewahren.

Die Reinzüchtung der Ruhrbacillen aus den Faeces der Kranken macht keine besonderen Schwierigkeiten, da sie in den Schleimflocken der Entleerungen in großen Mengen und, wenigstens in frischen Erkrankungsfällen, häufig fast in Reinkultur vorhanden zu sein pflegen. Man bedarf daher auch nicht der Anwendung eines Anreicherungsverfahrens. Es genügt, die Schleimflocken, bevor man sie auf der Agaroberfläche ausstreicht, gründlich, etwa 3—4mal, in stets erneuerter steriler physiologischer (0,85-proz.) Kochsalzlösung zu waschen, um sie von etwa anhaftenden Fäkalmassen zu befreien und so Kulturen zu erhalten, in denen die Konkurrenz des Bact. coli commune nicht mehr störend wirkt. Conradi empfahl, zur gründlicheren Beseitigung der auf der Außenfläche der Schleimflocken haftenden Colibakterien die Flocken in einer 1-prom. Sublimatlösung 1 Minute lang zu waschen und dann durch mehrmaliges Abspülen in steriler Kochsalzlösung das Sublimat wieder zu entfernen. Nach des Verf. Erfahrungen gibt indessen die Sublimatwaschung keine besseren Resultate als die einfache Waschung in Kochsalzlösung.

Die gewaschenen Schleimflocken werden auf einer Serie von 3—4 Lackmus-Milchzuckerplatten mit dem Drigalski-Spatel verrieben. Die Platten läßt man in der oben geschilderten Weise noch etwa $^1/_2$ Stunde lang trocknen und verbringt sie dann geschlossen und mit der Agarschicht nach oben gewendet in den Brütofen.

Zum bakteriologischen Nachweise der Ruhrbacillen aus den Belägen und Schorfen der Darmgeschwüre, der Darmwand oder den Mesenterialdrüsen werden Teile von diesen in geringen Mengen von Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung verrieben und nun 1 Tropfen dieser Verreibung zur Anlegung der Kulturen in der beschriebenen Weise verwandt.

Die Lackmus-Milchzuckeragarplatten können bereits nach 16 Stunden untersucht werden. Die Colikolonien haben dann bereits den Agar in ihrer Umgebung deutlich rot gefärbt, so daß sie sich deutlich von den Ruhrkolonien unterscheiden. Zur weiteren Prüfung kommen nur die zarten typhusähnlichen Kolonien in Betracht. Sie enthalten genügend Material, um zunächst 2 orientierende Untersuchungen vorzunehmen. Man prüft mit einer kleinen Menge der Kolonie im hängenden Tropfen, ob sie unbewegliche Bakterien enthält. Ist dies der Fall, so macht man mit einer zweiten kleinen Menge der Kolonie eine orientierende Agglutination in einem Tropfen einer starken Verdünnung eines künstlichen hochwertigen Ruhrserums.

---

*) Diese Methode der Herstellung des Nährbodens weicht in einigen Punkten von der ursprünglichen Vorschrift v. Drigalskis ab; sie erreicht jedoch dasselbe Resultat und hat sich dem Verf. als praktisch erwiesen.

Gibt die orientierende Agglutination ein positives Resultat, so beimpft man mit dem Rest der Kolonie zur weiteren differentialdiagnostischen Untersuchung ein Schrägagarröhrchen und je ein Röhrchen mit Neutralrot-Traubenzuckeragar, Petruschkyscher Lackmusmolke und Milch. Erst wenn die Kulturen in diesen Testnährböden einwandsfrei ausgefallen sind und die Schrägagarkultur von einem hochwertigen spezifischen Ruhrserum bis nahe an die Titergrenze des Serums agglutiniert wird, darf die Kultur als Ruhrkultur angesehen werden. (Ueber die Differenzierung der verschiedenen Arten der Ruhrbacillen voneinander siehe das Kapitel „Differentialdiagnose".)

Einen dem v. Drigalskischen Lackmus-Milchzuckeragar ähnlichen, statt 3 Proz. nur $1^1/_2$ Proz. Agar enthaltenden Nährboden empfiehlt Schwarz. Auch der Endo-Agar ist mit Erfolg zum Nachweis der Ruhrbacillen verwandt worden (Hilgermann, Nickel, R. Müller, Kendall & Walker). Auf ihm wachsen sie wie der Typhusbacillus ohne Veränderung des Nährbodens in farblosen Kolonien. Duval & Schorer rühmen den Nähragar von Hiss, auf dem die Ruhrbacillen trotz seiner einfachen Zusammensetzung (15 g Agar, 5 g Liebigs Fleischextrakt und 1000 g Aq. dest.) gut gedeihen sollen. Lunz empfiehlt auch den Padlewski-Agar zur Züchtung der Ruhrbacillen aus Stühlen.

Gelatine-Nährböden werden heute wohl nur noch selten zur Isolierung der Ruhrbacillen verwandt. Rosenthal lobt die Piorkowskische Harngelatine und hat ferner mit einer Säurefuchsingelatine gute Erfolge erzielt, in welcher Ruhrbacillen den Farbstoff unverändert lassen, während die Kolonien des Bact. coli den Nährboden in ihrer Umgebung aufhellen. Dunham verwendet zur Isolierung der Ruhrbacillen aus Faeces dünne Gelatine; in ihr bilden diese Bakterien in 24 Stunden große runde Kolonien, das Bact. coli Konglomerate kleiner Kolonien und der Typhusbacillus mit Ausläufern versehene Kolonien; ähnlich wie in der Piorkowski-Gelatine; nur der Paratyphusbacillus soll in ihr ähnlich wie die Ruhrbacillen wachsen.

Differentialdiagnose.

Wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, bilden die Dysenteriebacillen eine Gruppe sehr nahe miteinander verwandter Bakterienspecies. Von der Typhus-Coli-Gruppe, in die die Dysenteriebacillen von einigen Autoren hineingerechnet werden, unterscheiden sie sich bereits durch sehr wichtige morphologische Merkmale, ihre erheblich plumpere Gestalt und das Fehlen von Geißeln. Trotz mancher Aehnlichkeiten ihrer Kulturen ist es deshalb meines Erachtens nicht angängig, die Dysenteriebacillen als eine Unterabteilung der Typhus-Coli-Gruppe anzureihen, sie bilden vielmehr eine selbständige und jener gleichwertige Gruppe.

Einige Schwierigkeiten bereitet indessen die Unterscheidung der verschiedenen Ruhrerreger untereinander.

Einige Autoren, wie Vaillard & Dopter, Gay, Blackham, Lunz u. a. glaubten allerdings, praktisch auf eine exakte Differenzierung verzichten zu können, da sie auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht gekommen waren, daß die Ruhrbacillen nicht als verschiedene Bakterienarten, sondern nur als verschiedene Varietäten ein und derselben Art anzusehen seien. Bei aufmerksamem Studium ihrer Arbeiten erkennt man jedoch ohne weiteres, daß ihre Schlüsse

zum Teil auf einer unzweckmäßigen Versuchsanordnung beruhen, zum Teil auf der Wahl zur Differentialdiagnose ungeeigneter Sera. Ganz besonders bedenklich sind in dieser Beziehung die Schlüsse, die LUNZ aus seinen Untersuchungsergebnissen zieht, die er einer nichts weniger als einwandsfreien Untersuchungsmethodik verdankt.

Kulturelle Differentialdiagnose.

Wenngleich ja der Shiga-Kruse-Bacillus im allgemeinen etwas plumper erscheint als die giftarmen Typen, so ist der Unterschied in der Gestalt doch kein so markanter, daß darauf ein differentialdiagnostischer Schluß sich aufbauen ließe. Auch bei der Züchtung auf unseren gebräuchlichen Nährböden treten schärfere kulturelle Unterschiede zwischen den einzelnen Typen der Ruhrbacillen nicht hervor, so daß durch sie eine Differenzierung nicht erzielt werden kann.

Immerhin ist die Bildung von gezackten Kolonien, die (in Stuhlausstrichen) den Lackmus-Laktoseagar rötlichviolett erscheinen lassen, für den Bac. Y charakteristisch und der Nachweis von Indol in den Bouillon- und Peptonwasserkulturen läßt ohne weiteres den Shiga-Kruse-Bacillus ausschließen.

Sichere Schlüsse läßt aber das Verhalten der verschiedenen frisch aus den Faeces gezüchteten Ruhrbacillen gegenüber verschiedenen Kohlehydraten zu, die zu lackmushaltigen Nährböden hinzugefügt werden (LENTZ, HISS & RUSSEL). v. DRIGALSKI & CONRADI hatten gesehen, daß der Lackmus-Mannitagar eine Differenzierung des Typhusbacillus und des Shiga-Kruse-Bacillus gestattet, da der Typhusbacillus den Nährboden durch Säurebildung rötet, während der Shiga-Kruse-Bacillus ihn unverändert läßt.

LENTZ hat dann das Verhalten der verschiedenen Ruhr- und ruhrähnlichen Bacillen gegenüber verschiedenen zu Lackmusagar gefügten Kohlehydraten systematisch geprüft und in Lackmus-Mannit- und -Maltoseagar Nährböden gefunden, die mit Sicherheit eine kulturelle Differenzierung der Stämme Shiga-Kruse, Flexner und Strong ermöglichen.

Fast gleichzeitig und unabhängig von LENTZ empfahlen HISS & RUSSEL eine Mannit-Lackmus-Peptonlösung (1 Proz. Pepton, 1 Proz. Mannit, 6 Proz. Lackmuslösung, 1000 aq.) zur Ruhrdifferenzierung. HISS fand dann noch in der Saccharose-Lackmuslösung einen weiteren Nährboden zur Unterscheidung der Bacc. Y und Strong.

Die Unterschiede im Wachstum der verschiedenen Ruhrbacillen auf Lackmusagar mit Zusatz dieser verschiedenen Kohlehydrate gibt die folgende Tabelle wieder.

Lackmusagar mit Zusatz von	erscheint in der Kultur des Bacillus			
	Shiga-Kruse	Y	Flexner	Strong
Mannit	blau	rot	rot	rot
Maltose	„	blau	„	blau
Saccharose	„	„	blau	rot

HISS und SHIGA gaben an, daß der Flexner-Bacillus auch Saccharose unter Säurebildung vergäre; andere Untersucher (LENTZ, LIEFMANN & NIETER u. a.) haben dies aber nicht bestätigen können.

LENTZ empfahl zunächst die Prüfung der Bacillen mit diesen Agarsorten in Stichkulturen im Röhrchen vorzunehmen. Da der

Farbenumschlag hier aber erst in 48 Stunden deutlich erkennbar ist, ging er später zu der von ihm schon bei der Ausarbeitung des Verfahrens teilweise angewandten Methode des Agar-Oberflächenausstrichs in Petrischalen über. Bei diesem Verfahren tritt der Farbenumschlag schon in 24 Stunden ein.

Das Prinzip der Differenzierung der Ruhrbacillen durch kohlehydrathaltige Lackmusnährböden ist in anderer Weise gleichzeitig und unabhängig voneinander von Dörr und Hetsch modifiziert worden. Beide gingen von den Barsiekowschen Zucker-Nutrose-Lösungen aus; während indessen Dörr einfach statt des Milch- bzw. Traubenzuckers 1 Proz. Mannit hinzufügte, fand Hetsch, daß man zweckmäßig 2 Proz. Mannit bzw. 2,5 Proz. Maltose verwenden muß, um eine prompte und einwandsfreie Reaktion zu erhalten.

Diese Mannitnährböden läßt der Shiga-Kruse-Bacillus unverändert, während er die Maltoselösung leicht säuert. Der Flexner-Bacillus ruft in beiden starke Säuerung und Koagulation hervor, während der Bac. Y (Pseudodysenterie Kruse) und der Strongsche Bacillus den Mannitnährboden stark, die Maltoselösung schwach rötet, ohne die Nutrose zu koagulieren. In beiden Lösungen wird durch den Y-Bacillus mehr Säure gebildet als durch den Strongschen Stamm, wie Hetsch durch Titration seiner Kulturen mit $^1/_{50}$ Normalnatronlauge feststellte.

In ähnlicher Weise stellten sich Jehle & Charleton flüssige Differentialnährböden her, indem sie statt der Nutroselösung ein Gemisch von 1 Teil Rinderserum und 3 Teilen Wasser nahmen. Auch das Serumeiweiß wird durch den Bacillus Flexner koaguliert, durch den Shiga-Kruseschen Bacillus dagegen nicht.

Wie wichtig es in der Tat ist, bei Verwendung dieser flüssigen Differentialnährböden einerseits die Menge des Kohlehydrats zweckentsprechend zu wählen, andererseits die Beobachtungszeit richtig zu bemessen, zeigen Arbeiten von Shiga und Ohno, die beide nach dem Vorgang von Hiss 1-proz. Peptonlösung verwandten, der sie 1 Proz. des Kohlehydrats und 6 Proz. Lackmuslösung zufügten. Shiga fand nun unter einer großen Zahl von verschiedenen Ruhrbacillenstämmen einige, die sich im übrigen, besonders auch in den Immunitätsreaktionen, wie der Flexner-Bacillus verhielten, jedoch die Mannitlösung nur in den ersten 24 Stunden röteten, dann aber diesen Farbenton bis zum 4. Tage in Blau umschlagen ließen. Shiga trennt auf Grund dieses Verhaltens diese Stämme vom Flexner-Typ ab und sieht in ihnen einen neuen Typus, den er als 5. den bisher bekannten 4 Arten anfügt, und das, trotzdem er selbst betont, daß die Rötung der Nährlösung auf einer Zersetzung des Mannits, der spätere Umschlag des Farbentons in Blau dagegen auf einer nachträglichen Zersetzung des in der Nährlösung enthaltenen Peptons beruht, und trotzdem er selbst sah, daß die Stämme diese letztere Fähigkeit, den Nährboden nachträglich noch zu alkalisieren, bei längerer Fortzüchtung vollständig verloren. Hätte Shiga, wie dies Hetsch bereits empfohlen hatte, seinen Differentialnährlösungen größere Mengen der Kohlehydrate zugefügt, so wäre er wohl kaum zu jenem Trugschluß gekommen. Es handelte sich bei dieser abnorm stark ausgeprägten Avidität jener frisch aus dem Menschen gezüchteten Ruhrstämme zu den Peptonen der Nährlösung, die sich auch in einer besonders kräftigen und schnellen Bildung von Indol kundgibt, lediglich um eine Betätigung ihres parasitären Charakters, der alsbald in den Hintergrund trat, nachdem die Stämme sich durch längere

Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden mehr an ein saprophytisches Dasein gewöhnt hatten.

Ganz ähnlich lagen die Verhältnisse offenbar bei dem Dysenteriebacillus Tuckahoe, der sich nach der Beschreibung von PARK & CAREY, die ihn isoliert hatten, dadurch auszeichnete, daß er Mannitnährböden unverändert ließ, dagegen stark Indol bildete, im übrigen aber wie ein Y-Stamm verhielt. Bei einer Nachprüfung, die HISS einige Monate später vornahm, vergor dieser Bacillus prompt Mannit und verhielt sich auch sonst genau wie ein Y-Bacillus, so daß ihn HISS diesem Typus zuzählt.

OHNO beobachtete seine Kulturen 14 Tage lang und sah oft noch nach 5 Tagen und später Aenderungen der Reaktion in ihnen. Auf diese Weise kam er zur Aufstellung von 15 Variationen des Ruhrbacillus. Prüfte er diese dann aber mittels der Agglutinationsreaktion, so kam er zu einer gänzlich anderen Gruppierung seiner Dysenteriestämme. Er kommt deshalb selbst wie auch SHIGA zu dem Schluß, daß jene Klassifizierung nicht aufrecht erhalten werden kann.

Unsere biochemischen Reaktionen verlaufen eben nicht nach der Art rein chemischer Reaktionen, da es sich hier nicht um die Einwirkung zweier chemischer Reagentien aufeinander handelt, sondern um den gleichzeitigen Ablauf von biologischen Vorgängen, die in dem Ausdruck ihrer Wirkung oft einander geradezu entgegenarbeiten. Speziell in den Kulturen auf den uns hier interessierenden Kohlehydratnährböden laufen nebeneinander her die Umsetzungen der Kohlehydrate und der im Nährboden enthaltenen Peptone und Albumosen. Die Spaltungsprodukte der ersteren haben zumeist sauren, die der letzteren in der Regel alkalischen Charakter. Je nachdem die Avidität des in das Kulturmedium eingesäten Bakteriums für das Kohlehydrat oder die Peptone stärker ist, werden mehr saure oder alkalische Spaltungsprodukte frei und machen sich an der Rot- oder Blaufärbung des als Reagens im Nährboden enthaltenen Lackmusfarbstoffs kenntlich. Ist nun die eine Komponente des Nährbodens, z. B. das Kohlehydrat, in zu geringer Menge vorhanden, so kann nach seiner Erschöpfung die durch seine Spaltung bedingte, hier saure, Reaktion des Nährbodens durch die entgegengesetzte, hier alkalische, Reaktion der durch die Spaltung der andern Komponente, der Peptone, entstandenen Produkte neutralisiert und schließlich ganz ersetzt werden, ein Vorgang, den wir täglich an älteren Colikulturen auf v. DRIGALSKI-CONRADIschem Agar beobachten können. So liegen offenbar die Verhältnisse bei den erwähnten atypischen (Flexner-) Stämmen von SHIGA und den erst nach mehreren Tagen eintretenden Reaktionen, die OHNO beobachtete.

Der normale Ablauf der Reaktionen in den Kohlehydrat-Lackmusnährböden kann aber auch dadurch gestört werden, daß die Avidität des zu untersuchenden Bakteriums gegenüber den beiden Komponenten des Nährbodens aus irgendwelchen Gründen eine Aenderung erfährt. Auch dies scheint bei den Dysenteriebacillen nicht ganz selten zu geschehen. So erwähnt HISS, daß drei längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Y-Stämme die Fähigkeit gewonnen hätten, Maltose zu vergären. Die gleiche Beobachtung hat Verf. an einer größeren Anzahl von Y-Stämmen und ebenso (nach mündlicher Mitteilung) auch KUTSCHER gemacht. Verf. besitzt außerdem einen seit 1901 fortgezüchteten Flexner-Stamm, welcher die Fähigkeit verloren hat, Maltose zu vergären. Durch die Immunitäts-

reaktionen ist er jedoch als einwandsfreier Flexner-Typ ohne weiteres zu erkennen. Aehnliche Abweichungen vom normalen Verhalten sahen auch Kruse, Shiga u. a. bei älteren Ruhrstämmen. Twort konnte eine derartige Aenderung im Verhalten von Dysenteriebacillen gegenüber verschiedenen Kohlehydratarten auf künstlichem Wege herbeiführen, dadurch, daß er sie lange Zeit in 1-proz. Peptonlösungen fortzüchtete, denen er 2 Proz. verschiedener Zuckerarten hinzufügte; auf diese Weise konnte er je einen Kruse- und Flexner-Stamm so verändern, daß sie beide Saccharose, ersterer außerdem noch Laktose unter Säurebildung vergor. Ihre Agglutinabilität erfuhr dabei keine Aenderung. Auch unter Leitung des Verf. von Bernhardt ausgeführte Untersuchungen ergaben, daß das Vermögen alter Ruhrstämme, Kohlehydrate zu vergären, willkürlich geändert werden kann. Dabei zeigte sich auch, daß Stämme, die die Fähigkeit, bestimmte Kohlehydrate zu vergären, verloren hatten, diese bei geänderter Versuchsanordnung wieder gewannen.

Bei mehrfach wiederholter Verimpfung auf Maltose-Lackmusagar sah Bernhardt in Y-Kolonien knopfförmige Tochterkolonien auftreten, die von Tag zu Tag an Stärke zunehmend, das Vermögen zeigten, Maltose zu vergären. Diese Eigenschaft behielten die aus den Tochterkolonien gewonnenen Kulturen zunächst bei. Sie verloren sie jedoch wieder vollständig, wenn Bernhardt mit ihnen angelegte Schrägagarkulturen 8 Wochen lang stehen ließ; wurden dann von ihnen auf Maltoseagar Kulturen angelegt, so ließen sie den Nährboden wieder unverändert. Ebenso war es Bernhardt möglich, einem Flexner-Stamm durch langes Aufbewahren auf Schrägagar das Vermögen, Maltose zu vergären, zu nehmen, es ihm aber durch mehrfache Aussaat auf Maltoseagar und Abimpfung der hier ebenfalls gebildeten Tochterkolonien wieder zu geben. Diese Veränderungen, in denen Bernhardt „Modifikationen“ sieht, traten nur bei alten Laboratoriumsstämmen, nicht bei frischen oder nur kurze Zeit fortgezüchteten Stämmen auf.

Alle diese Beobachtungen beweisen, daß alte, längere Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchtete Ruhrstämme ihr Verhalten gegenüber Kohlehydraten leicht ändern und sich in diesem Punkte besonders veränderten Lebensbedingungen anpassen können. Deshalb können auch die Ergebnisse von vergleichenden Untersuchungen, die mit jahrelang fortgezüchteten Ruhrkulturen angestellt wurden (Morgan u. a.), nur mit großer Vorsicht für die Beurteilung des Wertes der Kohlehydratnährböden für die Differenzierung der Ruhrbacillen verwertet werden. Es liegt aber kein Grund vor, wegen des wechselnden Verhaltens alter Ruhrstämme den Kohlehydraten gegenüber an der Zuverlässigkeit der Kohlehydrat-Lackmusnährböden für die Differenzierung frisch aus menschlichen Faeces isolierter Ruhrbacillen zu zweifeln, wozu Kruse und Shiga zu neigen scheinen. Es handelt sich hier lediglich um eine Alterserscheinung lange künstlich fortgezüchteter Stämme, während frisch isolierte Ruhrbacillen die typischen Reaktionen stets einwandsfrei geben. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht auch der auf meine Veranlassung von Bernhardt & Markoff ausgeführte Versuch, einen Affen (Makaken) mit einem „modifizierten“ (Maltose vergärenden) Y-Stamm zu infizieren und aus den Faeces die Ruhrbacillen wieder zu züchten. Der Affe erkrankte an einer typischen Dysenterie und aus seinen Faeces konnte fast in Reinkultur ein jetzt aber normaler (Maltose nicht vergärender) Y-Stamm gezüchtet werden, während sich keine einzige Kolonie eines modifizierten Y-Stammes auf den Platten fand. Das

Darmgewebe des empfänglichen Tieres hatte also geradezu als Jungbrunnen gewirkt. Ihren Charakter als alter Laboratoriumsstamm hatte die aus dem Affen gezüchtete Kultur aber nicht ganz verloren, denn schon die erste Generation bildete auf Maltoseagar spärliche Kolonien mit knopfförmigen Tochterkolonien, die die Maltose langsam vergoren, den Maltoseagar aber röteten. Die nächsten Generationen bildeten dann immer zahlreichere Tochterkolonien mit allmählich immer intensiverem Maltosevergärungsvermögen.

Dagegen glaubt R. Müller echte Mutation bei Ruhrbacillen nachgewiesen zu haben. Er fand zunächst, daß ein Flexner-Stamm auf einem nach dem Prinzip des Endo-Agars hergestellten Isodulcit-(Rhamnose-)Agar die Fähigkeit gewann, im Innern normaler flacher Kolonien rotgefärbte knopfförmige Kolonien zu bilden. Von letzteren gewann er Kulturen, die dauernd die Eigenschaft behielten, Isodulcit zu zersetzen und auf Isodulcit-Endo-Agar in knopfförmigen Kolonien zu wachsen, ohne im übrigen ein abweichendes Verhalten gegenüber dem normalen Flexner-Typ zu zeigen. In einer späteren Arbeit teilt er dann mit, daß ein Flexner-Stamm und 5 zum Y-Typus gehörige Stämme regelmäßig auf Rhamnose-(Isodulcit-)Agar derartige Knopfbildungen zeigten. 5 ältere Shiga-Kruse-Stämme bildeten erst nach mehrtägigem Wachstum auf diesem Agar neben üppigwachsenden, unveränderten Kolonien im Wachstum gehemmte Kolonien, in denen zahlreiche Knöpfe auftraten, die dann üppig wuchsen. Niemals beobachtete er dagegen Knopfbildung bei einer Kultur vom Strong-Typus.

Saisawa, der auf meine Veranlassung diese Angaben Müllers nachprüfte, fand, daß die Y-, Flexner- und Strong-Stämme auf Rhamnoseagar stets Kolonien mit deutlichen Knöpfen bildeten, die Shiga-Kruse-Stämme dagegen nur solche mit kleinen Knöpfen; 2 der letzten Stämme wiesen auch auf der Raffinoseplatte sehr kleine Knöpfe auf. Auf Erythritagar bildeten alle Dysenteriestämme spärliche und kleine, makroskopisch noch sichtbare Knöpfe, und auf Adonit-, Saccharose- und Inulinagar kleine, nur mikroskopisch sichtbare Knöpfe, die kleinsten der Flexner-Stamm auf Saccharoseagar. Auf Sorbitagar bildeten nur der Shiga-Kruse- und der Strong-Typus, auf Maltose- und Dulcitagar der Y- und der Strong-Typus und auf Arabinoseagar der Shiga-Kruse-, der Y- und der Flexner-Typus mikroskopisch kleine Knopfkolonien. Zur Differentialdiagnose, wie R. Müller hofft, eignet sich nach Saisawas Ansicht diese Erscheinung nicht. Daß es sich übrigens auch bei dieser Knopfbildung nicht um eine Mutation handelt, konnte Saisawa an Typhuskulturen nachweisen, die bekanntlich auf Rhamnoseagar sehr leicht Tochterkolonien bilden. Wenn er aus solchen Knopfkolonien gewonnene modifizierte Kulturen Mäusen einimpfte oder auf Kaninchenserum züchtete, so erhielt er, wie Bernhardt & Markoff in ihrem Affenversuch mit Dysenteriebacillen, nicht modifizierte Kulturen in Reinkultur.

Weitere kulturelle Differenzierungsverfahren sind von de Blasi und Andrado angegeben worden:

de Blasi sah, daß der Flexner-Bacillus in Agarnährböden, die mit verschiedenen Anilinfarben versetzt waren, Methylenblau und Vesuvin energisch, Safranin und Chrysoidin langsam entfärbte, während der Shiga-Kruse-Typus nur die beiden erstgenannten Farbstoffe in geringem Grade reduzierte. Er bestätigt ferner die Angabe von Klopstock, daß in einem je 1 Proz. Trauben- und Milchzucker enthaltenden Barsiekow-Nährboden der Shiga-Bacillus nur schwache Säuerung, der Flexner-Typ dagegen starke Säurebildung und Koagu-

lation hervorruft. Klopstocks wie de Blasis Angaben beruhen wahrscheinlich auf einer Prüfung des Verfahrens an einer nur kleinen Anzahl von Dysenteriestämmen; Bernhardt, der mit einer größeren Anzahl von Stämmen der verschiedenen Ruhrbacillentypen das Verfahren nachprüfte, sah, daß weder die Rötung noch die Koagulation der Nährlösung durch einen der Typen regelmäßig erzeugt werden, so daß sich also die Klopstocksche Lösung zu einer Differenzierung der Ruhrbacillen nicht eignet.

Andrado empfiehlt Dunhams Peptonlösung mit einem Zusatz von 2 Proz. saurem Fuchsin und 6 Proz. Glyzerin, die er durch Zusatz von Kali causticum entfärbt. Die geringsten Spuren Säure lassen die rote Farbe wieder auftreten. Der Shiga-Kruse- und der Flexner-Bacillus bilden in diesem Nährboden Säure, während der Y-Bacillus nach Andrado dies nicht tun soll. Letztere Angabe erwies sich bei einer auf Veranlassung des Verfassers ausgeführten Nachprüfung durch Seitz als unzutreffend.

Serumdiagnostische Differentialdiagnose.

Sehr wertvolle Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose der Ruhrbacillen bieten auch die serumdiagnostischen Methoden, besonders die Agglutination mittels hochwertiger künstlicher spezifischer Sera. Kruse konnte bereits mit einem an Hammeln gewonnenen künstlichen Ruhr-(Shiga-Kruse-)Serum die Verschiedenheit des von ihm gefundenen giftigen Ruhrbacillus von dem von ihm als Erreger der Pseudodysenterie der Irren angesprochenen Bakterium nachweisen. Die ersten jedoch, die eine systematische Differenzierung der Ruhr- und ruhrähnlichen Bakterien durchführten, waren Martini & Lentz. Mit Hilfe eines Shiga-Kruse-Ziegen- und eines Flexner-Kaninchenserums erbrachten sie den Nachweis der Artverschiedenheit der Typen Shiga-Kruse, Flexner und Strong, die von früheren Untersuchern für identisch erklärt worden waren.

Die Entdeckung des Bacillus Y durch Hiss & Russel machte uns dann mit der bisher einzig dastehenden Tatsache bekannt, daß zwei Bakterien, die sich kulturell sicher differenzieren lassen, einen so ähnlichen Rezeptorenapparat besitzen, daß es große Schwierigkeiten machen kann, sie mit Hilfe unserer serumdiagnostischen Methoden zu differenzieren. Zwar erhält man durch die Immunisierung von Kaninchen (die sich wegen der verhältnismäßig geringen Bildung von Nebenagglutininen hierzu am besten eignen) mit dem Bacillus Y Sera, welche normal agglutinable Y-Stämme nicht unbeträchtlich höher agglutinieren als Flexner-Stämme, doch trifft man gerade beim Y-Typus, selbst innerhalb einer Epidemie, sehr verschieden agglutinable und neben gut agglutinablen nicht selten recht schwer agglutinable Stämme an (Lentz, Hilgermann, Mayer), welche erst nach vielen Ueberimpfungen auf künstlichen Nährböden eine etwas bessere Agglutinabilität erreichen, so daß ihre Differenzierung durch die Agglutination erst verhältnismäßig spät möglich wird. Flexner-Immunsera agglutinieren indessen häufig beide Typen in gleicher Weise bis zur Titergrenze (Lentz, Liefmann & Nieter, Händel), so daß solche Sera zu einer exakten Differenzierung der beiden Typen nicht verwendbar sind. Shiga, dem eine größere Anzahl von Flexner-Stämmen zur Verfügung stand, erhielt indessen auch mit diesem Typ Immunsera, welche ganz einwandfreie Resultate gaben. Nach seinen Untersuchungen stehen sich aber die Typen Y und Strong so außerordentlich nahe, daß es Schwierigkeiten machen kann, sie durch die Agglutination zu trennen; im Gegensatz hierzu konnte Morgan mit einem Strong-Kaninchenserum den Strong-Typus durch die Agglutination dif-

ferenzieren. Auch bei Anwendung der Absorptionsmethode (Castellanischer Versuch) zeigte es sich, daß die Typen Flexner und Y sich gegenseitig vertreten können und aus homologen und heterologen Immunseris einen großen Teil der für den andern Typus homologen Agglutinine zu beseitigen vermögen (Park, Händel, M. Wassermann). Wenn hierbei auch vereinzelte Unterschiede in der Erschöpfung eines Serums an bestimmten Agglutininen hervorgetreten sind, so genügen diese zumal bei der Unsicherheit der Resultate, die der Castellanische Versuch nach den Untersuchungen von Posselt & v. Sagasser, Knox & Shorer, Lüdke, Morgan und Winter bei Ruhrbacillen gibt, nicht, um auf sie differentialdiagnostische Schlüsse aufzubauen; sie erklären sich zum Teil schon aus der verschiedenen Agglutinabilität und ihrem entsprechend verschiedenen Bindungsvermögen, die beim Bacillus Y ganz ausgesprochen sind, aber auch beim Flexner-Bacillus vorhanden sein dürften, ganz abgesehen davon, daß der Castellanische Versuch noch mit einer ganzen Reihe weiterer Fehlerquellen arbeitet, die durch die Kompliziertheit der Methode bedingt sind.

Nichtsdestoweniger hat Kruse auf den Castellanischen Versuch eine Differentialdiagnostik der giftarmen Ruhrbacillen aufgebaut und so den Typus Y in 7 verschiedene Arten geteilt. Vom Flexner- und Strongschen Bacillus stand ihm nur je ein Stamm zur Verfügung. Er bezeichnet die verschiedenen Arten der giftarmen Dysenteriebacillen mit den lateinischen Buchstaben A—H. Der Flexner-Bacillus hat dabei den Buchstaben B erhalten, während der Strongsche Bacillus zur Gruppe F—H gerechnet wird. Das früher von Kruse als „Bacillus der Pseudodysenterie der Irren" bezeichnete Bakterium reiht er, nebst den von Jürgens in Gruppe und von Lentz in Saarbrücken gefundenen, in seine Gruppe A, den Hiss-Russelschen Y-Bacillus in seine Gruppe D ein. Ganz einwandfrei scheinen Kruses Absorptionsversuche auch nicht verlaufen zu sein, denn er erwähnt mehrfach in seinen Arbeiten, daß einzelne Resultate ganz anders, wie erwartet wurde, ausgefallen seien; er glaubt aber, daß in diesen Fällen Versuchsfehler an dem unstimmigen Resultat schuld waren. Nach den Untersuchungen von M. Wassermann sind aber solche Unstimmigkeiten bei der Anwendung des Castellanischen Versuchs zur Differenzierung der Ruhrbacillen sehr häufig; Wassermann erklärt daher den Castellanischen Absorptionsversuch für ungeeignet zur Differentialdiagnose.

Daß es in der Tat außerordentliche Schwierigkeiten bereitet, einen zu der Gruppe der giftarmen Ruhrbacillen gehörigen Dysenterieerreger mittels der Absorptionsmethode in eine der Kruseschen Gruppen einzureihen, beweist eine Mitteilung von Lösener. Dieser fand in Königsberg i. Pr. einen Ruhrbacillus, der sich kulturell genau wie ein Y-Stäbchen verhält und auch von einem Y-Serum vom Titer 1:10000 bis zur Verdünnung 1:5000 agglutiniert wurde. Da es Lösener aber mittels des Castellanischen Versuchs nicht gelang, die Zugehörigkeit dieses Bakteriums zu einer der Gruppen Kruses nachzuweisen, so sieht er in ihm, sich der Kruseschen Einteilung anschließend, eine neue Art und bezeichnet es als „Pseudodysenterie Königsberg". In einer späteren Arbeit gibt er jedoch die Bezeichnung Pseudodysenterie als unzutreffend auf und zählt den Stamm „Pseudodysenterie Königsberg" seinem kulturellen wie agglutinatorischen Verhalten nach zum Y-Typus.

Auch ein von Lentz aus einem Dysenteriedarm gezüchteter Y-Bacillus, der anfangs schwer agglutinabel war, nach einigen Weiterimpfungen aber eine gute Agglutinabilität gegen Y-Serum erlangte, war durch die Absorptionsmethode in keine der von Kruse aufgestellten Gruppen einzureihen und müßte, wollte man den Castellanischen Versuch als Kriterium für die Ruhrdiagnostik annehmen, als ein neuer Typ den übrigen angereiht werden. Ebenso ging es Ruffer & Willmore mit ihrem Stamm El Tor I und Mayer mit dem von ihm bei der Fürther Ruhrepidemie gezüchteten „Pseudodysenterie"-Stamm, die beide dem Kruseschen Typus D nahestanden, sich aber im Castellanischen Versuch so verschieden von ihm verhielten, daß sie als besondere Arten angesehen werden müßten. Wir würden also, wie diese Beispiele zeigen, bald dahin kommen, daß sich selbst die besten Kenner der Ruhrbacillen in der Unmenge von Untergruppen nicht mehr zurechtfinden könnten. Zu einer derartigen Komplizierung der Ruhrdiagnostik liegt aber meines Erachtens nicht der geringste Grund vor.

In anderer Weise suchte R. Collins sich die Absorption der spezifischen Agglutinine zu nutze zu machen. Sie stellte mit je 1 Stamm vom Shiga-Kruse-, Flexner- und Y-Typus ein polyvalentes Serum her, absorbierte aus ihm mit 2 der Stämme die für sie spezifischen Agglutinine und erhielt so ein Serum, das nur für den 3. Typus spezifische Agglutinine enthielt. Eine Bestätigung ihrer Angaben von anderer Seite liegt zurzeit noch nicht vor.

Zu ganz merkwürdigen Agglutinationsresultaten kommt Winter bei der Prüfung von 35 Ruhrstämmen mit 5 verschiedenen Seris. Zwei der Sera waren mit Ruhrstämmen hergestellt, die aus einer Epidemie in einer Irrenanstalt stammten, die also von vornherein als identisch hätten angesehen werden müssen. Gleichwohl verhielten sich beide Sera bei der Prüfung der 35 Stämme sehr verschieden. Bei der Prüfung der Stämme mit den 5 Seris verhielten sich aber auch mehrfach Stämme, die aus derselben Epidemie stammten, von denen man also von vornherein vermuten sollte, daß sie untereinander identisch seien müßten, grundverschieden. Winter nimmt auf Grund dieses verschiedenen Verhaltens seiner Stämme und Sera an, daß die Ruhrbacillen in eine viel größere Anzahl von Gruppen zerfallen als man bisher annahm, und fordert, daß neu gefundene Ruhrstämme behufs Identifizierung mit einer größeren Anzahl von Ruhrseris geprüft und aus dem Verlauf der dabei erhaltenen Kurve auf ihre Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gruppe geschlossen werden solle. Diese Angaben Winters erheischen dringend eine eingehende Nachprüfung an der Hand einer größeren Anzahl frisch aus Ruhrfaeces gezüchteter Ruhrstämme.

Nach den Angaben von Händel sollen auch die Komplementablenkungsmethode und das Verhalten des Flexner- und Y-Bacillus gegenüber den bakteriotropen Substanzen der spezifischen Immunsera sich zur Differenzierung der beiden Bakterienarten eignen. Auch Dick empfiehlt die Opsonine des Immunserums zur Differentialdiagnose. Händel fand, daß bei derartigen Prüfungen zwar auch eine Beeinflussung der beiden von ihm geprüften Stämme durch das heterologe Serum zu erkennen ist, daß diese aber doch ganz erheblich hinter der Wirkung des homologen Serums zurückbleibt, so daß sie kaum störend ins Gewicht fällt. M. Wassermann sowie Ritter, die auf Veranlassung des Verf. die Angaben Händels nachprüften, sahen indessen bei Verwendung mehrerer Stämme jeder der beiden Ruhrtypen, daß auch diese beiden Methoden wegen der sehr wechselnden Beeinflussung sowohl der homologen als auch der heterologen Stämme sich nicht zur Differentialdiagnose eignen; zu dem gleichen Resultat kamen bezüglich der Komplementbindungsmethode auch Kolle, Heller & de Mestral sowie Ruffer & Willmore, während Lucas, Fitzgerald

& Shorer nur gegenüber dem Shiga-Kruse-Bacillus eindeutige Resultate erzielten. Amako & Kojima erhielten bei Verwendung von Serum hochimmunisierter Tiere nur höchst unbefriedigende Ergebnisse. Dagegen sahen diese Autoren, daß Sera von Tieren, die nur eine Injektion erhalten hatten, bessere Resultate lieferten. Wohl traten auch hier Gruppenreaktionen in die Erscheinung, jedoch nicht so störend wie bei einem Serum, das durch längere Immunisierung gewonnen war.

Wo also die Agglutinationsreaktion nicht genügt, den Flexner- und Y-Bacillus mit Sicherheit zu differenzieren, werden wir daher die kulturellen Methoden, die ja bei frisch gezüchteten Stämmen ganz eindeutige Resultate geben, in erster Linie zur Entscheidung über die Zugehörigkeit eines Ruhrstammes zu einem der beiden Typen heranziehen müssen.

Tierversuche. Toxine.

Von den verschiedensten Seiten ist der Versuch gemacht worden, Dysenterie durch Verfüttern von Bacillen auf Tiere zu übertragen, in der Regel mit negativem Erfolg. Zwar gelang es Shiga, durch Einbringen einer ganzen Kultur des von ihm entdeckten Bacillus per os bei einer jungen Katze und einem jungen Hunde schleimig-diarrhoische Entleerungen hervorzurufen, aus denen er die Ruhrbacillen wieder züchten konnte; es fehlten bei den Tieren indessen die typischen pathologisch-anatomischen Darmveränderungen. Ebenso konnte Flexner durch Einverleiben seines Bacillus per os bei Hunden nur Enteritis erzeugen. Dagegen berichtet Firth, daß es ihm gelungen sei, bei Affen von der Gattung Rhesus durch Verfüttern von Shiga-Kruse-Kultur echte Dysenterie hervorzurufen; auch Bernhardt & Markoff konnten durch Verfüttern einer Y-Kultur bei einem Macacus Rhesus eine echte Dysenterie erzeugen. Bei anderen Tieren schlugen aber gleichartige Versuche vollkommen fehl. So hatte Conradi bei Hunden, Katzen und Kaninchen gänzlich negative Resultate, und Kazarinow konnte Kaninchen sogar 5 ganze Agarkulturen lebender Shiga-Kruse-Bacillen in den Magen bringen, ohne daß die Tiere erkrankten; erst wenn er bei einem Kaninchen, das 2 Tage gehungert hatte, den Magensaft neutralisierte und ihm pro 200 g Gewicht 1 g Opiumtinktur intraabdominal injizierte, gelang es ihm, durch Einbringen von 6 lebenden Kulturen des Shiga-Kruse-Bacillus in den Magen bei dem Tiere eine tödlich verlaufende Krankheit zu erzeugen, die nach den klinischen Erscheinungen und dem pathologisch-anatomischen Befund mit der menschlichen Dysenterie annähernd übereinstimmte. Ebenso konnten Dopter & Repaci durch Einbringen sehr großer Kulturmengen von Shiga-Kruse-Bacillen mittels Schlundsonde bei Kaninchen zwar die klinischen Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen wie bei der Dysenterie des Menschen hervorrufen, es gelang ihnen aber nicht, bei den Tieren Ruhrbacillen nachzuweisen. Wir dürfen also annehmen, daß Tiere, mit Ausnahme von Affen, wie auch die von Ravaut & Dopter, Bowmann sowie Bernhardt & Markoff bei Affen beobachteten spontanen Infektionen lehren, gegen die natürliche Infektion mit Ruhrbacillen refraktär sind.

Sehr empfindlich sind dagegen Tiere gegen die subkutane, intraperitoneale und intravenöse Injektion lebender und abgetöteter Ruhrbacillen. Nach der Injektion genügend großer Dosen lebender Kultur

gehen Kaninchen akut unter Fieber, Lähmungserscheinungen an den Extremitäten, Durchfällen, zum Teil mit Blut und Schleim gemischt, und schließlich rapidem Temperatursturz zugrunde und man findet außer Hyperämie der Lungen und Nieren eine diffuse Hyperämie des ganzen Darmtraktus, auch des Dünndarms mit Schwellung der Schleimhaut und der PEYERschen Plaques. Es gelingt dabei, sowohl aus dem dünnflüssigen Inhalt des Dünndarms, wie auch aus dem Blute und den inneren Organen der Tiere, die Ruhrbacillen zu züchten. Dies gilt sowohl vom Shiga-Kruse-Typus wie auch vom Typus Flexner, Strong und Y. Wenn SHIGA berichtet, daß er den Shiga-Kruse-Typus bei seinen Versuchstieren zwar in allen Organen, nicht aber in der Milz gefunden habe, so stehen dem die Befunde von PFUHL und seinen Mitarbeitern entgehen, die die injizierten Bacillen stets auch aus der Milz der der Infektion erlegenen Tiere züchten konnten.

Wird die Injektionsdosis kleiner gewählt, so daß die Kaninchen erst nach mehrtägiger Krankheit eingehen, so gelingt es in der Regel nicht, die Ruhrbacillen im Darminhalte, dem Blute und den inneren Organen der Tiere nachzuweisen (KRAUS & DÖRR, DÖRR, WINTER). Es kommt in solchen Fällen infolge des protrahierten Krankheitsverlaufs aber auch zu stärkeren Veränderungen, entzündlicher Verdickung der Darmschleimhaut, Verschorfung und selbst Nekrose des Epithels mit Geschwürsbildung im Dickdarm (CONRADI, VAILLARD & DOPTER, RACZYNSKI) und im Coecum (DÖRR, KRAUS & DÖRR, KARASAWA), so daß in manchen Fällen ein Bild vorgetäuscht werden kann, wie es die menschliche Dysenterie darbietet. Stets bleibt der Processus vermiformis frei von Veränderungen. In einigen Fällen fand Verf. neben schweren diphtherischen Veränderungen im Coecum auch herdförmige Nekrosen und Hämorrhagien im Dünndarm und Magen, einen Befund, den auch SCHOTTELIUS erwähnt. Stets ist bei den Kaninchen die Blase ad maximum gefüllt, was SCHOTTELIUS auf eine Lähmung des Musculus detrusor vesicae zurückführt. Da aber die gleichen Veränderungen auch nach der Injektion abgetöteter Ruhrbacillen sowie bakterienfreier Filtrate von Kulturen und Autolysaten des giftigen Typs auftreten können, so müssen wir diese Veränderungen als einen Ausdruck der Giftwirkung der in den Ruhrbacillen enthaltenen Endotoxine bzw. beim Shiga-Kruse-Bacillus der von den Bacillen produzierten löslichen Gifte (s. u.) ansehen, zumal bisher der Nachweis von Ruhrbacillen in der Tiefe derartiger geschwürig veränderter Darmpartien nicht erbracht ist.

VAILLARD & DOPTER glauben zwar, in den Schnitten solcher Darmgeschwüre Ruhrbacillen nachgewiesen und somit als erste den Beweis erbracht zu haben, daß es auch beim Tier gelingt, durch intravenöse Injektion lebender Ruhrbacillen echte Dysenterie zu erzeugen. Da sie aber ihre Behauptung nicht durch die kulturelle Identifizierung der von ihnen gesehenen Bakterien gestützt haben, so darf ihnen mit KRAUS & DÖRR der Einwand gemacht werden, daß sie in ihren Schnitten nicht Ruhrbacillen, sondern Bact. coli gesehen haben, das erst sekundär in die geschwürig veränderte Darmschleimhaut eingedrungen war. An demselben Mangel leidet die Arbeit RACZYNSKIS, welcher berichtet, daß es ihm gelungen sei, durch subkutane Injektion von lebender Shiga-Kruse-Kultur bei Hunden und Kaninchen Darmveränderungen hervorzurufen, welche denen bei menschlicher Dysenterie durchaus entsprechen.

Weitaus die stärkste Wirkung lassen bei den Tierversuchen die Shiga-Kruse-Bacillen erkennen. Von lebender Kultur genügt hier $^1/_{100}$ Oese, um mit Sicherheit weiße Mäuse bei subkutaner und oft schon $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ Oese, um Kaninchen von $1^1/_2$—2 kg bei intravenöser

Injektion zu töten. Dagegen sind Meerschweinchen gegen diesen Typ verhältnismäßig resistent und es ist mindestens $^1/_3$ Oese lebender Kultur nötig, um ein Tier von 200 g bei intraperitonealer Injektion mit Sicherheit zu töten. Von abgetöteter Kultur vertragen Meerschweinchen subkutan und intraperitoneal $^1/_2$ Oese, während Kaninchen bei subkutaner Injektion schon $^1/_3$ Oese, bei intravenöser Impfung $^1/_{10}$ Oese zum Opfer fallen. Auch größere Tiere, Hunde, Ziegen Esel und Pferde sind nach den Erfahrungen Kruses, Shigas, Conradis, Gays, Dörrs und des Verf. gegen den Shiga-Kruse-Bacillus außerordentlich empfindlich. Nach den Untersuchungen Gays reagieren Pferde auf den 4. Teil der für Meerschweinchen eben tödlichen Dosis abgetöteter Kultur mit hoher Temperatursteigerung, allgemeiner Postration, Unfähigkeit sich zu bewegen und stertoröser Atmung.

Gegen die Injektion von Kultur der giftarmen Ruhrbacillen sind unsere kleineren Versuchstiere im allgemeinen sehr viel weniger empfindlich. Zwar konnte Hilgermann eine weiße Maus durch subkutane Impfung mit $^1/_{100}$ Oese lebender Y-Kultur in 24 Stunden töten, doch vertragen Kaninchen vom Flexner- und Y-Bacillus $^1/_2$ Oese lebender Kultur intravenös, während Meerschweinchen erst nach intraperitonealer Injektion von 2—5 Oesen lebender und von 1—2 ganzen abgetöteten Schrägagarkulturen der drei giftarmen Typen eingehen. Dagegen sind nach den Erfahrungen Shigas sowie Baermann & Schüffners größere Tiere, Ziegen und Pferde, auch gegen die Injektion dieser Bacillen auffallend empfindlich, so daß man bei der Immunisierung größerer Tiere auch mit diesen Typen außerordentlich vorsichtig zu Werke gehen muß, um keine Verluste zu erleiden. Dörr sieht in dieser hohen Empfindlichkeit von Pferden ein anaphylaktisches Phänomen, da sie sich weniger bei der ersten Injektion als vielmehr im weiteren Verlauf der Immunisierung einzustellen pflegt. Für die Angaben von Baermann & Schüffner betreffs der Empfindlichkeit von Ziegen trifft diese Annahme jedenfalls nicht zu, da diese Autoren mit einigen ihrer Y-Stämme Ziegen durch eine einmalige Injektion von $^1/_{20}$ Oese in 8—10 Stunden töten konnten.

di Donna will durch Meerschweinchenpassage die Virulenz des Shiga-Kruse- und des Flexner-Bacillus abgeschwächt, durch Kaninchenpassage dagegen gesteigert haben.

Wie bereits hervorgehoben, sind es in erster Linie, wenn nicht lediglich, die Bakteriengifte, welche die in den vorgehend erwähnten Tierversuchen beschriebenen klinischen Symptome und Organveränderungen hervorrufen. Es stimmt das ganz gut mit den Erfahrungen überein, welche wir bei der menschlichen Dysenterie gemacht haben. Wir wissen, daß hier wie bei den anderen toxämischen Infektionskrankheiten des Menschen, der Diphtherie, dem Tetanus, der Cholera, die Krankheitserreger sich nur an umschriebener Stelle des Prädilektionsorgans, in unserem Falle der Schleimhaut des Mastdarms ansiedeln, höchstens noch bis zu den dazugehörigen regionären Lymphdrüsen verschleppt werden, daß aber ihre Gifte in den Lymph- und Blutkreislauf aufgenommen werden und nun zu einer Vergiftung des Körpers mit ihren an den verschiedensten Organen sich äußernden Folgeerscheinungen führen, ganz im Gegensatz zu den Erregern der bakteriämischen (septikämischen) Infektionskrankheiten, der Strepto- und Staphylokokkensepsis, der Pest, dem Typhus und Paratyphus, vielleicht auch der Pneumonie, welche durch die lymphatischen Apparate

der die Infektion vermittelnden Organe in den allgemeinen Lymph- und Blutkreislauf eingeführt werden und sich in allen lymphatischen (blutbildenden) Organen des menschlichen Körpers ansiedeln und vermehren können.

Die ersten, denen es gelang, das giftige Prinzip der Ruhrbacillen frei von der Bakterienzelle und in dosierbarer Form gewonnen zu haben, waren Conradi sowie Neisser & Shiga. Conradi nahm 24-stündige Shiga-Kruse-Agarkultur mit Kochsalzlösung auf und unterwarf sie für 24—48 Stunden im Brütofen der Autolyse; sodann filtrierte er durch Berkefeldkerzen und engte das Filtrat im Vakuum bei 35° C auf $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ seines Volumens ein. Nach intravenöser Injektion von 0,1 ccm des so präparierten Filtrats gingen Kaninchen von $2^1/_2$—3 kg Gewicht in 48 Stunden ein. Die klinischen Erscheinungen sowie der Sektionsbefund waren dieselben wie nach der Injektion von lebender Shiga-Kruse-Kultur; 4 Kaninchen zeigten Darmgeschwüre.

In ähnlicher Weise gingen Neisser & Shiga vor. Sie schwemmten eine 24-stündige Shiga-Kruse-Agarkultur in 10 ccm Kochsalzlösung auf, erhitzten die Aufschwemmung während 1 Stunde auf 60° C und hielten sie dann während 48 Stunden bei 37°; darauf filtrierten sie durch Reichelkerze. Auch dieses Filtrat erwies sich Tieren gegenüber als giftig. Durch Alkohol- und Aetherzusatz konnten sie in dem Filtrat einen weißen kristallinischen Niederschlag erzeugen, der sich in Wasser wieder löste und im Tierversuch giftige Eigenschaften zeigte.

Nach derselben Methode stellten auch Vaillard & Dopter gifthaltige Autolysate her, nur extrahierten sie die abgetöteten Kulturen nicht 2, sondern 20—40 Tage; durch Dekantieren der Kulturflüssigkeit von den zu Boden gesunkenen Bakterien erhielten sie eine keimfreie, stark toxisch wirkende Lösung. Ihr Autolysat tötete Kaninchen nach intravenöser Injektion von 0,05 ccm. Wesentlich stärker wirkende Lösungen erhielten Klein, Lüdke sowie Flexner & Sweet, die sich genau an die Methode von Neisser & Shiga hielten; von den von ihnen gewonnenen Filtraten töteten bisweilen schon 0,01 ccm Kaninchen bei intravenöser Injektion.

Kolle, Heller & de Mestral gewannen Lösungen der gesamten Bakterienleibersubstanzen der Ruhrbacillen dadurch, daß sie Massenkulturen mit destilliertem Wasser (10 ccm pro Kultur in großer Flasche) aufnahmen, 2×24 Stunden schüttelten, scharf zentrifugierten und entweder mit 0,4 Proz. Phenol versetzten oder mit Toluol überschichteten oder auch durch Filtration keimfrei machten. Diese „künstlichen Aggressine“ waren hochtoxisch, besonders für Kaninchen und Pferde. Sie waren jedoch erheblich weniger giftig, wenn die Bakterien vor der Auflösung in Kochsalzlösung gewaschen und und dadurch von den löslichen Giften (siehe später) befreit wurden. Die Bezeichnung „künstliche Aggressine“ wählten die Autoren in Analogie der „natürlichen Aggressine“, welche Kikuchi nach dem Vorgange Bails nach intraperitonealer Injektion von Ruhrbacillen im Meerschweinchenperitoneum erhielt (siehe später).

Lüdke versuchte, auf dem von Mac Fadyen angegebenen Wege das Ruhrtoxin zu gewinnen. Er schwemmte 24-stündige Agarkultur mit wenig steriler Kochsalzlösung ab und trocknete diese Aufschwemmung im Vakuum bei Zimmertemperatur. Die resultierende blättrige Masse übergoß er im Mörser mit flüssiger Luft und zerrieb sie, bis mikroskopisch in der Masse kaum noch intakte Bacillen nach-

zuweisen waren. Das Pulver nahm er mit 20—40 ccm Kochsalzlösung auf und filtrierte durch eine Pukall-Kerze. Er erhielt so eine klare Lösung, von welcher 0,5—0,2 g intravenös injiziert ein 1500 g schweres Kaninchen in 24 Stunden tötete.

Auf einem etwas anderen Wege suchte BESREDKA die in den Dysenteriebacillen enthaltenen Gifte (Endotoxine) zu gewinnen. Er nahm 16—18-stündige Agarkulturen in physiologischer Kochsalzlösung auf, tötete sie durch 1-stündiges Erhitzen auf 60° C ab und trocknete im Vakuum. Sodann verrieb er 1 g der trocknen Bakteriensubstanz mit 0,3—0,45 g trocknen Kochsalzes im Achatmörser 1 Stunde lang zu einem feinen Pulver. Zu diesem fügte er unter fortwährendem Reiben tropfenweise 1—2 ccm Aq. dest., füllte in ein Reagenzglas über und setzte noch soviel Aq dest. hinzu, daß die Konzentration physiologischer Kochsalzlösung erreicht wurde. Sodann schüttelte er die Mischung mehrmals und ließ sie bis zum nächsten Tage absitzen; dann zentrifugierte er scharf, bis alle Bacillenleiber aus der Flüssigkeit entfernt waren. Er erhielt so eine opaleszierende Flüssigkeit, von welcher $^1/_{80}$ ccm ein 1800 g schweres Kaninchen sowie weiße Ratten in 2—3 Tagen tötete; weiße Mäuse wurden bei intraperitonealer Impfung bereits durch 0,0006—0,0003 ccm dieser Lösung in 48 Stunden getötet.

Es ist ohne weiteres klar, daß alle im vorhergehenden beschriebenen Filtrate und Lösungen das Gift der Ruhrbacillen nicht in reiner Form enthalten, sondern vielmehr die Gesamtheit der im Bakterienleib enthaltenen Stoffe, vor allem also, wie dies BESREDKA auch hervorhebt, die Endotoxine der Ruhrbacillen.

Den Nachweis zu führen, daß die Ruhrbacillen aber nicht nur in ihrem Leibe giftig wirkende Substanzen enthalten, sondern auch Gifte an das Nährmedium abzugeben imstande sind, ist gleichzeitig ROSENTHAL, TODD und KRAUS gelungen. Die beiden ersteren konnten in Filtraten 3—4 Wochen alter Kulturen des Shiga-Kruse-Bacillus in MARTINscher Bouillon, letzterer in Filtraten ebensolcher 10—12-tägiger Kulturen in stark alkalischer Bouillon giftig wirkende Substanzen nachweisen, die sich mit Ammoniumsulfat und auch mit Alkohol fällen und so als trocknes Pulver gewinnen ließen. ROSENTHAL erwies sich 0,1—0,3 seines Filtrats als tödliche Dosis für 2 kg schwere Kaninchen, während TODD mit 0,002 g des mittelst Ammoniumsulfat ausgefällten trocknen Toxins ein Kaninchen von 1500 g töten konnte. Auch nach den Injektionen dieses gelösten Toxins treten bei den Versuchstieren dieselben klinischen Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen auf, wie nach der Injektion lebender oder abgetöteter Kultur bzw. der durch Autolyse gewonnenen Giftlösungen.

Die Angaben von ROSENTHAL, TODD und KRAUS wurden von FIRTH, KLEIN, LÜDKE, KOLLE, HELLER, NEUFELD und SCHOTTELIUS bestätigt, besonders aber von KRAUS & DÖRR. Diese beiden Forscher zeigten vor allem, daß nicht jeder Dysenteriestamm zur Gewinnung von löslichem Toxin geeignet ist, sondern daß diejenigen Stämme besonders starkes Toxin produzieren, die auf flüssigen Nährböden eine Kahmhaut bilden, und daß für die Ausgiebigkeit der Toxinproduktion eine stark alkalische Reaktion des Nährmediums und Sauerstoffgegenwart ein Haupterfordernis ist. Eine Reaktion von 3 $^0/_{00}$ kristallisierter Soda über dem Lackmusneutralpunkt gab ihnen wie auch MOSES die

besten Resultate. Nach den Untersuchungen von Kolle, Heller & de Mestral ist indessen die Toxinproduktion auf Nährböden von gewöhnlicher leichtalkalischer Reaktion ebenso ausgiebig wie auf solchen von hoher Alkaleszenz. Dörr erhielt auch dann eine starke Ausbeute an Toxin, wenn er die Ruhrbacillen in schwach alkalischer Bouillon züchtete, der er vor der letzten Sterilisierung pro Liter 20 g feinpulverisierter Kreide zugesetzt hatte. Notwendig ist auch die Gegenwart von Eiweiß bzw. Pepton im Nährmedium, denn in eiweißfreien Nährlösungen (nach Uszinski) erhielt Dörr kein Toxin. Wie wichtig die Auswahl des Stammes ist, geht aus den Untersuchungen von Klein hervor, der in der Regel in Bouillonkulturen des Shiga-Kruse-Typs nach 30 Tagen, bei einigen Stämmen aber schon nach 11—12, ja bei einem Stamme bereits nach 3 Tagen außerordentlich starke Toxinbildung nachweisen konnte. Die stärksten Toxine, die Kraus & Dörr erhielten, töteten in Dosen von 0,01 g 1000 g schwere Kaninchen bei intravenöser Injektion innerhalb 2 Tagen. Klein und Schottelius geben als Dosis letalis minima ihres Giftes 0,02—0,03, Kolle, Heller & de Mestral 0,05 g an.

Kraus & Dörr konnten das Toxin auch aus Agarkulturen des Shiga-Kruse-Bacillus dadurch gewinnen, daß sie 24-stündige Kulturen 1 Stunde lang mit Kochsalzlösung extrahierten und den Extrakt durch Reichelkerze filtrierten. Die so gewonnene klare Lösung übte im Tierversuch gegenüber Kaninchen genau dieselbe toxische Wirkung aus wie die Bouillonkulturfiltrate, während sie gegenüber Meerschweinchen nur sehr wenig giftig sind (Kraus & Dörr, Kolle, Heller & de Mestral, Selter). Nach den Untersuchungen von Kolle, Heller & de Mestral genügt schon eine 15 Minuten lange Extraktion mit Kochsalzlösung, um das Gift aus Agarkulturen in Lösung zu bringen. Besonders starke Extrakte erzielten Baecher & Laub dadurch, daß sie die Ruhrbacillen mit Sodalösung extrahierten. Daß diese Extrakte auch Meerschweinchen gegenüber sich giftiger erwiesen als einfacher Extrakt in Kochsalzlösung, dürfte wohl darauf beruhen, daß die Sodalösung mehr Endotoxin in Lösung bringt als Kochsalzlösung.

Die gleiche Wirkung im Tierversuch lassen auch Extrakte erkennen, die nach der von Bail für die Gewinnung der sogenannten Aggressine angegebenen Methodik — intraperitoneale Injektion lebender Kultur in das Meerschweinschenperitoneum und Filtration oder Zentrifugieren des dadurch erzeugten Peritonealexsudats — erzielt werden (Kikuchi, Flexner & Sweet).

Kikuchi gewann nach dem Vorgange Bails das Dysenterieaggressin in der Weise, daß er Meerschweinchen mit tödlichen Dosen lebender Ruhrbacillen intraperitoneal infizierte, das Peritonealexsudat durch Zentrifugieren von allen korpuskulären Elementen und der Hauptmasse der darin enthaltenen Bakterien befreite und dann durch Zusatz von Toluol sterilisierte. Die so erhaltene wasserklare sterile Flüssigkeit hatte die Eigenschaft, schon in kleinen Mengen die Wirksamkeit untertödlicher Dosen von Dysenteriebacillen wesentlich zu erhöhen, so daß Meerschweinchen sonst gänzlich unschädlichen Dosen lebender Ruhrbacillen nun zum Opfer fielen. Da er sah, daß nach intraperitonealer Einspritzung von Aggressin und Ruhrbacillen die starke Leukocytose, die durch Injektion von Ruhrbacillen allein ausgelöst wird, vollständig ausbleibt, glaubt er, daß die Wirksamkeit des Aggressins in erster Linie darauf beruht, daß es die Leukocytose hintanhält und so die gleichzeitig injizierten Bakterien instandsetzt, sich zu vermehren und ihre deletäre Wirkung voll zu entfalten. Die Aggressine waren thermolabil, doch wurde ihre Wirkung durch $^1/_2$-stündiges Erwärmen auf 55—60° C nur abgeschwächt, nicht gänzlich aufgehoben. Durch homologes bakterizides Immunserum wurde ihre Wirkung paralysiert. Mit Aggressin im-

munisierte Tiere gaben ein Serum, das die Wirkung des Aggressins aufhob, es zeigte außerdem aber auch agglutinierende, bakterizide und antitoxische Wirkung. KIKUCHI konnte sowohl mit dem SHIGA-KRUSEschen als auch mit dem FLEXNERschen Bacillus spezifische Aggressine gewinnen.

KRUSE und seine Schüler PANE & LOTTI bestätigen im allgemeinen die Angaben KIKUCHIS. Sie benutzten indessen nicht einen peritonealen Extrakt der Dysenteriebacillen, sondern extrahierten eine 24-stündige Schrägagarkultur mit 1 ccm Kochsalzlösung bei 60—65° 2 Stunden lang und befreiten den Extrakt durch Zentrifugieren von den Bacillen. 1 ccm des Extrakts stellte die für Meerschweinchen tödliche Dosis dar. Auch dieser Extrakt entwickelte starke aggressive Wirkung, so daß $^1/_{1000}$ der tödlichen Dosis lebender Ruhrbacillen durch gleichzeitige Injektion von 1 ccm Aggressin zu schneller Vermehrung gebracht wurde. Sie sehen die Wirkung des Extraktes nicht in der Anwesenheit der in ihm enthaltenen Ruhrtoxine, sondern in den hypothetischen Aggressinen BAILS. Auch sie stellten die Thermolabilität der Aggressine fest, wenn sie auch durch länger dauernde Erhitzung die Wirksamkeit des Aggressins nur abschwächen, nicht aufheben konnten.

Zu gänzlich entgegengesetzten Resultaten kam dagegen DÖRR. Er stellte fest, daß bei der Verwendung größerer Reihen von Meerschweinchen die Versuche durchaus nicht so regelmäßig verlaufen, wie KIKUCHI das schildert. Er sah dabei, daß ein Teil der Tiere schon für gewöhnlich untertödlichen Dosen der verwandten Bacillen zum Opfer fiel, während bei anderen eine selbst an der Grenze der tödlichen Dosis stehende Bakterienmenge im Verein mit größeren Dosen des Aggressins nicht den Tod herbeiführte. Außerdem fand er, daß Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Injektion schon geringer Mengen von Toluol außerordentlich empfindlich sind. Er glaubt daher, daß die Resultate KIKUCHIS zum Teil auf einer besonderen Empfindlichkeit der von ihm verwandten Meerschweinchen gegen Dysenteriebacillen, zum Teil auf der Anwesenheit des zur Sterilisierung des Aggressins benutzten Toluols in der Aggressinlösung beruhen. Zu ganz ähnlichen ungünstigen Resultaten kamen KOLLE, HELLER & DE MESTRAL. Trotz mannigfachster Aenderung der Versuchsanordnung und schließlicher Verwendung ihres „künstlichen Aggressins“ verliefen die Versuchsreihen so wechselnd, daß von einer auch nur annähernden Gesetzmäßigkeit der aggressiven Wirkung der Extrakte nicht die Rede sein konnte. Sie sehen vielmehr das wirksame Prinzip dieser „aggressiven Extrakte“ in dem in ihnen vorhandenen Ruhrtoxin.

Im gleichen Sinne spricht die Beobachtung LÜDKES, daß auch eine Injektion von Dysenterietoxin (Autolysatfiltraten wie Bouillonkulturfiltraten) eine starke Verminderung der Leukocyten beim Versuchstier zur Folge hat.

Neuerdings brechen BÜRGERS & HÖSCH eine Lanze für die Aggressine. Man kann aber nicht behaupten, daß die von ihnen angeführten Versuchsreihen überzeugend das beweisen, was die Autoren ihnen entnehmen. Vielmehr lassen die Beobachtungen, daß die aggressive Wirkung der Extrakte von der Virulenz der zu ihrer Herstellung benutzten Ruhrkulturen abhängig sei, sowie die mannigfaltigen Beispiele von nichtspezifischer und heterologer Wirkung der Aggressine ohne weiteres die Deutung zu, daß die leukocytenhemmende Wirkung der aggressinhaltigen Extrakte auf ihrem Gehalt an den aus den Bakterien ausgelaugten giftigen Leibessubstanzen beruht.

In anderer Weise gelang es DI DONNA, aus den Ruhrbacillen eine giftig wirkende Substanz zu extrahieren. Da seine Versuche, Kaninchen mit abgetöteten oder lebenden Shiga-Kruse-Bacillen zu immunisieren, an der Giftigkeit der Bakterien scheiterten, suchte er nach der Methode von LUSTIG & GALEOTTI aus ihnen einen weniger giftig wirkenden Impfstoff zu gewinnen. Er nahm deshalb 3 Tage alte Agaroberflächenkulturen mit 1-proz. Natronlauge auf und extrahierte sie 3 Tage lang bei 37°. Sodann filtrierte er durch SCHLEICHERsche Filter und versetzte das Filtrat mit verdünnter Essigsäure; den dabei sich bildenden Niederschlag wusch er mit destilliertem Wasser und trocknete ihn im Vakuum über Schwefelsäure. Es restiert ein bräunliches Pulver, das in schwach alkalischem Wasser löslich ist. 0,12—0,15 g des Pulvers in Lösung einem Kaninchen intravenös injiziert, hat den sofortigen Tod des Tieres unter Krämpfen

zur Folge. Kleinere Mengen, 0,1—0,2, rufen auch noch starke Reaktionen hervor, ohne indessen die Tiere zu töten. di Donna sieht in dem Pulver ein Nukleoproteid, Dörr hält es für das lösliche Dysenterietoxin, das durch die Behandlung mit Säure ungiftig geworden ist, aber noch antigene Eigenschaften besitzt.

Ebenfalls giftig wirkende nukleäre Substanzen gewann di Donna dadurch, daß er den bei der Bereitung des Nukleoproteids oder bei der Filtration 4 Wochen alter Ruhrbacillenkulturen gewonnenen Filterrückstand gründlich wusch, trocknete und fein pulverisierte. In Kochsalzlösung aufgenommen und Kaninchen intravenös injiziert, führte dieser lediglich die Bacillenleibersubstanz enthaltende Impfstoff den augenblicklichen Tod der Tiere durch Gerinnung des Blutes herbei. Gegen diese „nukleäre Substanz", die, wie Dörr hervorhebt, vorzugsweise aus dem Dysenterieendotoxin besteht, konnte di Donna nicht immunisieren.

Es gelingt also auf den verschiedensten Wegen, das toxische Prinzip der Ruhrbacillen in Lösung zu erhalten. Bisher ist die Darstellung des Toxins nur bei dem Shiga-Kruse-Bacillus mit Sicherheit gelungen. Nur in ganz vereinzelten Fällen haben Kraus & Dörr sowie Kolle, Heller & de Mestral auch beim Flexnerbacillus in Bouillonkulturfiltraten schwache Toxinwirkung nachweisen können, die letzteren auch nach Waschen von Flexner-Agarkulturen in Kochsalzlösung im Waschwasser und nach 2-tägigem Extrahieren von Agarkulturen mittelst destillierten Wassers im Extrakt; stets waren aber sehr große Mengen, 5,0 ccm des Filtrats bzw. des Waschwassers oder Extraktes nötig, um eine Vergiftung der Versuchstiere hervorzurufen.

Das Shiga-Kruse-Toxin ist gegenüber äußeren Einflüssen wenig empfindlich. Es läßt sich sowohl flüssig unter Toluol oder unter Luftabschluß wie auch durch Ammoniumsulfat oder Alkohol ausgefällt in trocknem Zustand monate- und jahrelang aufbewahren, ohne an Wirksamkeit einzubüßen (Rosenthal, Todd, Kraus & Dörr, Klein, Kolle, Heller & de Mestral, Schottelius). Schottelius sah aber, daß sowohl durch die Filtration des Bouillonkulturtoxins durch ein bakteriendichtes Filter wie auch durch die Ausfällung des Toxins mit Ammoniumsulfat oder Alkohol die Wirksamkeit des Toxins ganz erhebliche Einbuße erfährt. Er tötet deshalb die Bacillen in der Bouillon durch Zufügen von 0,5 Proz. Phenol ab, dekantiert nach 24 Stunden die toxinhaltige Bouillon von den sedimentierten Bacillen und bewahrt erstere unter Toluol auf.

Das Toxin erträgt Belichtung (v. Eisler & Löwenstein) sowie Erwärmung auf 70° während 1 Stunde, ohne wesentliche Einbuße an seiner Toxizität zu erleiden; erst die längere Einwirkung höherer Temperaturen, 75—80° C, schwächt es ab, Temperaturen von 81° C und darüber zerstören es schnell (Dörr, Kolle, Heller & de Mestral, Selter). Chemische Mittel schädigen das Toxin nur wenig. Verdünntes Formalin (2 $^0/_{00}$) setzt seine Wirksamkeit erst nach längerer Einwirkung bei gleichzeitiger Belichtung ein wenig herab, nicht dagegen im Dunkeln (v. Eisler & Löwenstein); schwache Säuren tun seiner Wirksamkeit keinen Abbruch, erst die Einwirkung starker Mineralsäuren hebt sie auf, doch gelingt es, sie durch Neutralisieren der Säure bis zu einem gewissen Grade wiederherzustellen (Dörr). Weder Pepsin noch Trypsin übt einen schädigenden Einfluß auf das

Toxin aus, dagegen hebt künstlicher Magensaft seine Wirkung in kurzer Zeit auf (Flexner & Sweet, Ruffer & Willmore). Vielleicht beruht hierauf die vollständige Unwirksamkeit des Toxins bei Kaninchen vom Digestionstraktus aus. Nach Dörr wäre hierfür aber auch eine direkte paralysierende Einwirkung des Dünndarmepithels auf das Toxin verantwortlich zu machen. Dörr fand nämlich, daß ein Gemisch des Dysenterietoxins mit einer Verreibung von Dünndarmschleimhaut des Kaninchens vollständig ungiftig ist, während andere Organe nicht die Fähigkeit besitzen, Ruhrtoxinlösungen zu entgiften.

Nur das nach der Mac Fadyenschen Methode bereitete Toxin scheint weniger haltbar zu sein, da es, wie Lüdke angibt, schon in wenigen Tagen erheblich an Wirksamkeit verliert.

Zur Prüfung des Ruhrtoxins empfehlen Kraus & Dörr sowie Schottelius in erster Linie Kaninchen zu verwenden, da diese Tiergattung ganz besonders empfindlich gegenüber diesem Gift ist und die Injektion in die Ohrvene des Kaninchens eine außerordentlich bequeme und sichere Einverleibung des Giftes gewährleistet. Weniger empfindlich sind nach ihren Untersuchungen Hunde, Affen, Ratten und Mäuse. Moses benutzt ebenfalls Kaninchen, spritzt das Toxin aber in die Vena saphena.

Dagegen empfehlen Dopter, Shiga sowie Kolle, Heller & de Mestral weiße Mäuse zur Prüfung, die nach ihren Erfahrungen bei intraperitonealer Injektion auf das Ruhrtoxin viel prompter und gleichmäßiger reagieren als Kaninchen bei intravenöser Injektion.

Auch Flexner & Sweet sowie Heller heben diese Unregelmäßigkeit in der Wirksamkeit des Ruhrtoxins gegenüber Kaninchen hervor.

Gänzlich refraktär sind dem gelösten Ruhrtoxin gegenüber Meerschweinchen. Da diese Tiere aber gegen die Injektion lebender und abgetöteter Ruhrbacillen, wenn auch weniger als Kaninchen, empfindlich sind, nehmen Kraus & Dörr, Kruse, Kolle, Heller, Pfeiffer & Ungermann sowie Bessau an, daß in den Ruhrbacillen zwei verschiedene Gifte wirksam sind, einmal das lösliche Gift und zweitens das mit der Bakterienzelle unlösbar verbundene Endotoxin. Kraus & Dörr sowie Kruse bezeichnen das erstere geradezu als „Kaninchengift", das letztere als „Meerschweinchengift". Pfeiffer hat für ersteres die Bezeichnung „paretisches Gift", für letzteres die Bezeichnung „marantisches Gift" vorgeschlagen, entsprechend den von ihnen im Tierkörper ausgelösten klinischen Symptomen.

Kruse hat dann noch ein weiteres Gift in den Ruhrbacillen nachgewiesen, das für Meerschweinchen und Hunde giftig ist; er bezeichnet es als „Hundegift". Es geht auch in den wäßrigen Extrakt über und erzeugt, Tieren injiziert, die akuten Erscheinungen der Endotoxinvergiftung, während die chronischen Erscheinungen viel geringer sind als bei letzterer.

Selter hält die durch das „Hundegift" hervorgerufenen Erscheinungen nicht für etwas für den Ruhrbacillus Spezifisches, da er sie in gleicher Weise auch nach der Injektion anderer Bakterien auftreten sah. Dafür unterscheidet er aber zwei Meerschweinchengifte, ein leicht lösliches, das von Antitoxin gar nicht beeinflußt wird, und ein schwer lösliches, das durch Antitoxin neutralisiert wird.

Das „Meerschweinchengift" besitzen nach Kruse auch die giftarmen Typen der Ruhrbacillen, da auf die Injektion dieser Bacillen auch Meerschweinchen mit den typischen Erscheinungen reagieren.

Nach der Ansicht von Kruse, Selter, Pfeiffer & Ungermann sowie Bessau spielt das „Kaninchengift“ bei der menschlichen Ruhr gar keine Rolle, weil beim ruhrkranken Menschen jegliche Lähmungserscheinungen fehlen, sondern lediglich das „Meerschweinchengift“, das eigentliche Endotoxin, das nach Kruses Ansicht beim ruhrkranken Menschen die große Schwäche und Abmagerung hervorrufen soll. Kraus & Dörr, Kolle, Heller & de Mestral machen dagegen gerade das lösliche Kaninchengift für die schwere Prostration und die heftigen nervösen Erscheinungen verantwortlich, wie sie vornehmlich bei der Shiga-Kruse-Ruhr so häufig beobachtet werden. Die prompte Wirkung des antitoxischen Ruhrserums auf diese nervösen Symptome scheint der letzteren Ansicht Recht zu geben. Dörr weist besonders auch darauf hin, daß gerade das lösliche Gift bei Kaninchen die für die menschliche Ruhr charakteristischen Darmerscheinungen hervorruft.

Nach Hellers Ansicht verursachen die löslichen Gifte vorzugsweise nervöse Symptome, Lähmungen, Krämpfe und charakteristische Veränderungen im Zentralnervensystem, während die Endotoxine vorzugsweise die Darmstörungen, Durchfälle und entzündliche Veränderungen der Darmschleimhaut hervorrufen.

Auch Dopter, Dörr, Flexner & Sweet, Guggisberger und Karasawa sehen in den von ihnen festgestellten Veränderungen im Zentralnervensystem ruhrvergifteter Tiere den Ausdruck einer Toxinwirkung.

Dopter fand bei Kaninchen, die nach intravenöser oder subkutaner Injektion von Shiga-Kruse-Kultur oder -Toxin an schweren Lähmungen der Extremitäten erkrankt waren, in der Zervikal- und Dorsalanschwellung des Rückenmarks herdförmige Nekrose mit Degeneration der Ganglienzellen und mit Wucherung des Stützgewebes in der grauen Substanz der Vorderhörner. Er sieht hierin die ausgesprochenen Zeichen einer Poliomyelitis acuta. Dem widerspricht jedoch Karasawa, indem er darauf aufmerksam macht, daß bei den Ruhrveränderungen eins der wichtigsten Zeichen der Poliomyelitis, die kleinzellige Infiltration fehlt. Dopter sah ferner nach Injektion von Ruhrbacillen oder Ruhrtoxin in die Scheide großer Nerven in 7—8 Tagen eine typische Neuritis mit Schwund der Nervenfasern und Proliferation des interstitiellen Gewebes sich ausbilden.

Doerr sah wie Dopter ausgedehnte Erweichungsherde im Zentralnervensystem seiner Versuchstiere, Flexner & Sweet fanden Blutungen im Gehirn und Rückenmark, Guggisberger ebenfalls zahlreiche Blutungen in den Vorderhörnern der grauen Substanz in Medulla oblongata und Rückenmark, sowie hochgradige Degeneration der Ganglienzellen.

Auch Karasawa sah im Rückenmark seiner mit Ruhrtoxin vergifteten Kaninchen regelmäßig stark erweiterte Kapillaren und Blutungen in der grauen, seltener in der weißen Substanz. Damit ging Degeneration, Homogenisierung und Vakuolisierung an den Ganglienzellen einher. Oefter fand Karasawa an letzteren auch endocelluläre Kanälchen, wie sie Obersteiner nach Radiumbestrahlung und bei Lyssa der Kaninchen fand.

Ein lebhafter Streit herrscht zurzeit noch über die Natur des Dysenterietoxins. Conradi, Neisser & Shiga, Vaillard & Dopter, Flexner & Sweet sehen in dem in ihren Autolysatfiltraten enthaltenen, ebenso Lüdke in dem nach der MacFadyenschen Methode und Besredka in dem durch Zerreiben der Bakterien gewonnenen Gifte ein Endotoxin. Dieser Gedanke ist nach der Art der Gewinnung dieser Gifte der nächstliegende, um so mehr, als die genannten Autoren feststellen konnten, daß mit ihren Giftlösungen immunisierte Tiere in ihrem Blutserum Agglutinine und bakterizide Substanzen in derselben Stärke enthielten, wie mit Vollbakterien immunisierte Tiere.

Rosenthal, Todd, Klein, Vaillard & Dopter, Lüdke und di Donna halten die in die Bouillonkulturfiltrate übergehenden löslichen Giftstoffe für Endotoxine und sehen in dem Vorgang des Uebertritts dieser Gifte in das flüssige Kulturmedium eine Auslaugung löslicher, in dem Bakterienprotoplasma enthaltener giftig wirkender Substanzen. Sie begründen diese Ansicht damit, daß 1) das gelöste Toxin erst in mehrere Tage alten Kulturen nachweisbar ist, in denen schon viele Bakterien abgestorben sind, 2) die nach der Injektion des gelösten Toxins auftretenden Erscheinungen bei den vergifteten Tieren genau dieselben sind, wie die durch die Injektion von lebenden oder abgetöteten Vollbakterien oder von Autolysat- bzw. Extraktfiltraten ausgelösten, 3) ein durch die Immunisierung von Tieren mit Vollbakterien gewonnenes Serum schon in kleinen Mengen imstande ist, die Wirkung des gelösten Toxins zu paralysieren und 4) ein mit gelöstem Toxin hergestelltes antitoxisches Serum bezüglich seines Gehaltes an Agglutininen und bakteriziden Substanzen sich durchaus nicht von einem mittels Vollbakterien gewonnenen Serum unterscheidet. Auch Pfeiffer & Ungermann weisen darauf hin, daß in jungen Shiga-Kruse-Kulturen nur sehr geringe Mengen gelösten Toxins vorhanden sind, während zu dieser Zeit die Vollbakterien schon stark giftig sind, daß aber auch die Filtrate älterer Kulturen und die Waschwasserflüssigkeit jüngerer Kulturen erst in vielfach höheren Dosen wirksam sind, als es der Dosis letalis abgetöteter Vollbakterien entspricht. Pfeiffer hält daher die in Filtraten alter Ruhrkulturen nachgewiesenen Substanzen für Endotoxine, welche durch Autolyse freigeworden und zum Teil in ihrer chemischen Konstitution stark verändert sind. Er läßt indessen die Möglichkeit offen, daß vereinzelt Ruhrstämme vorkommen, die echte Toxine sezernieren.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren halten Kraus & Dörr sowie Kolle, Heller und Neufeld das in Kulturfiltraten enthaltene, wie auch das bei der kurzdauernden Extraktion von Agarkulturen mittels Kochsalzlösung in diese übergehende Gift für ein echtes sezerniertes Toxin, da es schon in jungen Kulturen nachweisbar ist, einen ausgesprochen antigenen Charakter hat und durch sein homologes antitoxisches Serum nach dem Ehrlichschen Gesetz der Multipla neutralisiert wird. Von diesem Toxin unterscheiden sie streng das an die Bakterienzelle gebundene Endotoxin, das vom Bakterienleib erst durch länger dauernde Extraktion mit destilliertem Wasser oder durch Autolyse getrennt werden kann. Dieses Gift, das ebenfalls für Kaninchen, Mäuse, Hunde, Katzen, Ziegen und Pferde, im Gegensatz zum sezernierten Toxin aber auch für Meerschweinchen stark toxisch ist, beweist seinen Charakter als Endotoxin dadurch, daß es durch ein antitoxisches Dysenterieserum nicht nach dem Gesetz der Multipla, sondern erst durch sehr viel höhere Serumdosen neutralisiert wird. Nur in einem Punkte weichen diese Endotoxine von dem uns bekannten Verhalten anderer Endotoxine, denen des Choleravibrio und des Typhusbacillus, ab, man kann mit den Ruhrendotoxinen antitoxische Sera gewinnen, die auch das lösliche Ruhrtoxin, wenn auch nur in großen, nicht dem Gesetz der Multipla gehorchenden Dosen (Heller) zu neutralisieren imstande sind. Kolle erklärt dieses den bisherigen Erfahrungen widersprechende Verhalten der Ruhrendotoxine damit, daß sie die Summe der den Bakterienleib zusammensetzenden Protoplasmasubstanzen darstellen, also auch eine

gewisse Menge des löslichen Toxins enthalten müssen, das ja in der Bakterienzelle gebildet sein muß, ehe es von ihr ausgeschieden werden kann.

Einen weiteren Unterschied zwischen dem Ruhrtoxin und den Endotoxinen sehen Kraus & Dörr darin, daß nach Injektion der letzteren, ebenso wie nach Impfung mit den Ruhrbacillen bei den Versuchstieren die Erscheinungen der Anaphylaxie ausgelöst werden können, während nach Injektion des Ruhrtoxins eine spezifische Ueberempfindlichkeit nicht auftritt.

Kruse hält eine so strenge Scheidung zwischen löslichem Toxin und an die Bakterienzelle gebundenem Endotoxin für verfrüht. Seiner Ansicht nach ist es bisher nicht erwiesen, daß die löslichen (sog. echten) Toxine ausschließlich von den lebenden Bakterien sezerniert werden, noch, daß die sogenannten Endotoxine nur durch Zugrundegehen der Bakterien frei werden. Bei seinen Untersuchungen über das Dysenterietoxin hat er gesehen, daß im Meerschweinchenperitoneum das für diese Tierart lediglich giftige Dysenterie-Endotoxin in großen Mengen aus den lebenden und sich lebhaft vermehrenden Bacillen frei wurde, ohne daß ein Absterben von Bacillen zu konstatieren war. Dieser letzteren Behauptung Kruses steht aber die vom Verf. gemachte Beobachtung entgegen, daß bei normalen Meerschweinchen, auch wenn ihnen eine mehrfach tödliche Dosis lebender Shiga-Kruse-Kultur intraperitoneal injiziert wird, stets zunächst eine erhebliche Verminderung und erst nach einiger Zeit eine enorme Vermehrung der injizierten Bakterien eintritt. Diese Verminderung der Bakterien ist schon wenige Minuten nach ihrer Injektion deutlich erkennbar und außer durch eine lebhafte Phagocytose auch durch eine Auflösung der Bacillen bedingt, wofür die im Peritonealexsudat vorhandenen Granula sprechen. Die Vermehrung der Bacillen ist stets erst einige Stunden nach der Injektion wahrzunehmen, nimmt dann aber schnell zu.

Gleichwohl kann aber Verf. Kruse darin nur zustimmen, daß es ihm noch nicht an der Zeit zu sein scheint, schon heute eine so scharfe Trennung zwischen löslichen Toxinen und Endotoxinen vorzunehmen. Die Untersuchungen über diese schwierige Frage sind nach langer Pause erst vor kurzem, nicht zuletzt durch die verdienstvollen Arbeiten der oben genannten Autoren, wieder in Fluß gekommen. Es harren aber noch so viele Einzelfragen der Beantwortung, daß es ratsamer erscheint, zunächst genügendes Tatsachenmaterial herbeizuschaffen, als die Lösung dieses doch mehr akademischen Teils der ganzen Toxinfrage zu überstürzen. Die praktische Seite dieser Frage ist ja für die Shiga-Kruse-Ruhr heute bereits durch die Gewinnung des antitoxischen Ruhrserums in allgemein anerkannter Weise gelöst worden.

Immunität.

Zu der Zeit, in die die Entdeckung der Ruhrbacillen fiel, waren unsere Kenntnisse über die Immunitätserscheinungen bei den verschiedensten Infektionskrankheiten durch eine große Zahl von Arbeiten, die sich an die grundlegenden Untersuchungen der Kochschen und Pasteurschen Schule anschlossen, bereits so erheblich gefördert worden, daß es nicht wunder nehmen konnte, daß die bei Diphtherie,

Tetanus, Cholera, Typhus, Pest und anderen Krankheiten gemachten Erfahrungen beim Studium der neuentdeckten Mikroben sofort weitestgehende Anwendung fanden. Sprach doch vieles dafür, daß auch das Ueberstehen der epidemischen Ruhr einen hohen Grad von Immunität hinterlasse. Einen mächtigen Ansporn erhielten diese Studien dadurch, daß schon bald nach der Entdeckung der Ruhrbacillen die auf die Gewinnung eines Heilserums abzielenden Untersuchungen recht ermutigende Resultate aufwiesen. Aber auch die Schwierigkeiten, die sich, wie erwähnt, den Bestrebungen entgegenstellten, die im natürlichen System einander so nahestehenden verschiedenen Typen der Ruhrbacillen mit Sicherheit zu differenzieren, regten immer wieder von neuem zu einem eingehenden Studium der Immunitätsreaktionen bei der Dysenterie an.

Agglutination.

Schon Shiga und Kruse gelang es, nachzuweisen, daß das Blutserum vieler der von ihnen untersuchten Kranken den von ihnen entdeckten Bacillus noch in oft recht hohen Verdünnungen agglutinierte, während das Blutserum von Gesunden oder an anderen Krankheiten Leidenden diese Fähigkeit nicht besaß. Allerdings war die Agglutinationsreaktion bei Leichtkranken sowie bei schweren, infausten Fällen nur schwach oder gar nicht vorhanden (Shiga). Diese Angaben über die Agglutinationsfähigkeit des Kranken- und Rekonvaleszentenserums wurden zunächst für den Shiga-Kruse-Bacillus, dann aber auch für die giftarmen Typen der Ruhrbacillen von allen Nachuntersuchern bestätigt. Da indessen die Agglutinationsreaktion im Blutserum der Ruhrkranken verhältnismäßig spät auftritt, höhere Werte erst in der Rekonvaleszenz erreicht (Shiga, Pfuhl, Conradi u. a.) und bei alten Leuten bisweilen ganz ausbleiben kann (Ruffer & Willmore), so hat sie für die Diagnose der akuten Erkrankung nicht die hohe Bedeutung wie die Widalsche Reaktion für die Frühdiagnose des Typhus, zumal schon in den ersten Tagen der Erkrankung wie auch während ihres ganzen akuten Stadiums die Sicherstellung der Diagnose durch den Nachweis der Krankheitserreger in den typischen blutig-schleimigen Dejektionen leicht gelingt, so daß wir hier eines Hilfsmittels für den indirekten Nachweis des Infektionserregers entbehren können. Letzterer kann aber von Bedeutung sein, wenn es sich darum handelt, bei einem Rekonvaleszenten festzustellen, ob es sich bei der abgelaufenen Krankheit um epidemische Ruhr gehandelt hat.

Das Blutserum von Gesunden agglutiniert den Shiga-Kruse-Bacillus entweder überhaupt nicht oder nur in sehr geringen Verdünnungen, 1:20 (Pfuhl) bis 1:40 (Fürth), die giftarmen Typen dagegen mitunter noch bis zur Verdünnung 1:50 bis 1:80 (Fürth für den Flexner-Bacillus). Das Serum gesunder Kinder soll nach Fish Ruhrbacillen überhaupt nicht agglutinieren. Es kann daher als beweisend für das Vorliegen einer bacillären Dysenterie die Agglutination des Shiga-Kruse-Bacillus durch ein Kranken- oder Rekonvaleszentenserum in einer Verdünnung von wenigstens 1:50 (Kruse, Pfuhl, Pilsburg, Fürth) und die des Flexner- und Y-Bacillus nach den Erfahrungen von Lentz, Hohn und Fürth in einer Serumverdünnung von wenigstens 1:100 angesehen werden. Stets muß nur ein verdächtiges Serum mit allen in Betracht kommenden Krankheits-

erregern bis zum Endtiter ausgewertet werden. In der Regel wird dann der höchste Serumtiter auch dem tatsächlichen Krankheitserreger entsprechen. Eine gleich starke Agglutination von Shiga-Kruse- und Flexner-Bacillen fand nur Thomas, und für Shiga-Kruse-, Flexner- und Y-Bacillen (je 1:1000) Krägel in je einem Rekonvaleszentenserum nach einer Shiga-Kruse-Ruhr. Auch die sogenannte paradoxe Reaktion scheint beim ruhrkranken Menschen sehr selten zu sein. Nur Hohn, Krägel und Pachnio sahen sie bei einigen Seris von Shiga-Kruse-Ruhrkranken. Hohn und Krägel fanden während der Essener Ruhrepidemie bei mehreren Krankenseris eine Agglutination der Shiga-Kruse-Bacillen in der Verdünnung 1:80, während gleichzeitig Flexner- und Y-Bacillen bis 1:100 agglutiniert wurden. Ein Serum agglutinierte die ersteren bis 1:300 und gleichzeitig die letzteren bis 1:1000, während im Stuhl des Kranken nur Shiga-Kruse-Bacillen sich fanden. Pachnio fand unter 4 Shiga-Kruse-Krankenseris vom Titer 1:100 zwei, die auch den Flexner-Bacillus bis 1:200 mitagglutinierten, den Y-Bacillus dagegen unbeeinflußt ließen. Hohn ist auf Grund seiner Beobachtungen der Ansicht, daß man bei der Untersuchung eines Krankenserums eine Agglutination von Flexner- und Y-Bacillen selbst in der Höhe von 1:100 als Nebenagglutination ansehen und vernachlässigen darf, wenn gleichzeitig Shiga-Kruse-Bacillen in der Verdünnung 1:50 und darüber agglutiniert werden, daß sie dagegen beweisend für das Bestehen einer Flexner- oder Y-Ruhr ist, wenn sie allein auftritt.

Serum von Flexner- und Y-Dysenterie-Kranken oder -Rekonvaleszenten läßt nämlich den Shiga-Kruse-Typ fast ganz unbeeinflußt (Jürgens, Auché & Campana, Lentz, Hohn, Krägel). Dagegen agglutinieren Sera von Flexner- und Y-Ruhr-Kranken und -Rekonvaleszenten nicht selten sowohl den Flexner- wie den Y-Bacillus in gleicher Weise, so daß es dann unmöglich ist, aus der Reaktion des Kranken- bzw. Rekonvaleszentenserums eine Differentialdiagnose zwischen diesen beiden Ruhrarten zu stellen. Der Nachweis der Bacillen, der bei den Kranken unschwer gelingt, hilft hier aber über etwa entstehende Schwierigkeiten hinweg. Der Castellanische Versuch gibt nach Kruse, Rittershaus, Kemp & Metz bei Ruhrkranken- und -rekonvaleszentenseris kein klares Resultat und kann daher nicht zur Differentialdiagnose herangezogen werden.

Hohn und Krägel, die einige Shiga-Kruse-Krankensera nach der Castellanischen Methode untersuchten, sahen, daß Shiga-Kruse-Bacillen aus ihnen auch die für den Flexner- und Y-Bacillus spezifischen Agglutinine herausnahmen, dagegen Flexner- und Y-Bacillen die für Shiga-Kruse-Bacillen spezifischen Agglutinine daraus nicht entfernen konnten.

Die starke Mitagglutination, die heterologe Bakterien durch das Blutserum von Ruhrkranken und -rekonvaleszenten erfahren, macht solches Serum gänzlich ungeeignet zur Differenzierung oder Identifizierung der Ruhrbacillen, worauf schon Martini & Lentz nachdrücklich hingewiesen haben.

Hiss & Russel sowie Duval führen an, daß das Blutserum von Y-Dysenteriekranken den Typhusbacillus hoch mitagglutiniert. Es scheint sich hier indessen um ein nur seltenes Vorkommnis zu handeln; wenigstens konnte Verf. und ebenso Kuhn, Gildemeister & Woithe es niemals und Fürth nur 3mal feststellen. Bei Mischinfektionen mit 2 Typen der Ruhrbacillen werden beide Krankheitserreger vom

Krankenserum hoch agglutiniert; in den von Gay & Duval und Jehle & Charleton beobachteten Fällen von Mischinfektion mit Shiga-Kruse- und Flexner-Bacillen wurden beide Typen gleichmäßig bis zur Serumverdünnung 1:100 agglutiniert.

Im Verlauf der Krankheit und besonders in der Rekonvaleszenz kann das Serum der Patienten recht beträchtliche Agglutinationswerte erreichen, Werte von 1:500—1:1000 sind hier keine Seltenheit (Kruse, Lüdke, Rautenberg, Lentz, Liefmann & Nieter u. a.).

In der Rekonvaleszenz sinkt der Serumtiter schnell ab. So fand Lösener 5—10 Monate nach Ablauf der Shiga-Kruse-Dysenterie nur noch Werte von 1:20—1:50. Bei der Hagenauer Ruhrepidemie (Y-Ruhr) wurde mehrfach bei Rekonvaleszentenseris ein Absinken des Agglutinationstiters von 1:500 auf Null innerhalb 14 Tagen beobachtet. Auch Macalister stellte ein schnelles Absinken des Agglutinationstiters bei den meisten seiner Ruhrrekonvaleszenten fest. Luchsch sah, daß auch bei Chronischkranken die Agglutinationsreaktion ihres Serums erheblich herabgeht. Doch veranlassen hier Rezidive stets wieder ein Ansteigen des Titers zum Teil auf recht beträchtliche Werte, 1:200—1:500 (Lentz, Negri & Pane, Küster, Macalister). Ganz ähnliche Schwankungen des Agglutinationstiters, die sich teils an Störungen des Befindens anschlossen, teils aber auch sich einstellten, ohne daß die geringsten Krankheitserscheinungen wahrgenommen wurden, wurden auch während der Hagenauer Epidemie bei chronischen Ruhrbacillenträgern beobachtet, bei einem ganz gesunden Manne sogar 5mal während strenger Beobachtung im Lazarett.

Auch im Blutserum von Tieren, die künstlich gegen die verschiedenen Typen der Ruhrbacillen immunisiert werden, bilden sich spezifische Agglutinine, während das Serum normaler Tiere nur geringe Mengen von Ruhragglutininen enthält (Shiga, Bergey).

Lüdke, der an Kaninchen die Agglutininbildung genau verfolgt hat, sah, daß sich an die Injektion von Ruhrbacillen zunächst eine 2—3-tägige Latenzperiode anschließt, sodann nimmt der Agglutiningehalt des Blutserums schnell zu, erreicht am 10. Tage sein Maximum und sinkt darauf in wenigen Tagen auf einen mittleren Wert ab. Nach 6 Monaten waren in der Regel die Agglutinine aus dem Blutserum wieder gänzlich verschwunden.

Bei der künstlichen Immunisierung mit einem Ruhrbacillentyp bilden sich im Serum der Versuchstiere neben den Hauptagglutininen, welche den homologen Stamm beeinflussen, Nebenagglutinine, welche auch die heterologen Ruhrtypen agglutinieren und so den Wert des betreffenden Serums als differentialdiagnostisches Mittel mehr oder weniger herabsetzen können. Diese Bildung der Nebenagglutinine ist je nach der Tierart verschieden. So bilden Pferde besonders hohe Nebenagglutinine, speziell für die giftarmen Typen der Ruhrbacillen. Die Folge davon ist, daß, wie Gay sah, ein Shiga-Kruse-Pferdeimmunserum den Flexnerbacillus ebenso hoch agglutinieren kann, wie den Shiga-Kruse-Bacillus. Pferdeserum kann daher nicht zur Ruhr-Differentialdiagnose verwandt werden (Park, Collins & Goodwin, Shiga). Besser eignen sich zur Herstellung agglutinierenden Ruhrserums Hammel (Kruse), Ziegen (Martini & Lentz) und vor allem Kaninchen (Shiga, Lentz), da diese Tiere nur geringe Mengen von Nebenagglutininen bilden.

Während bei der Immunisierung von Kaninchen, Ziegen und Hammeln mittelst des Shiga-Kruse-Bacillus nie Nebenagglutinine in einer die Beurteilung des Agglutinationsresultats auch nur im geringsten störenden Menge auftreten, können bei der Immunisierung mit einem der giftarmen Typen der Ruhrbacillen solche für die übrigen giftarmen Typen in beträchtlichem Maße gebildet werden (HISS & RUSSEL, PARK und seine Mitarbeiter, KRUSE, LENTZ, SHIGA u. a.). Ueber die sich hieraus ergebenden differentialdiagnostischen Schwierigkeiten cf. das Kapitel „Differentialdiagnose.

Wie hier durch die Bildung von (heterologen) Nebenagglutininen, so kann andererseits durch die abnorme Steigerung einer (ebenfalls heterologen) Agglutinabilität von Nicht-Ruhrbacillen für Ruhrserum die exakte Diagnose erschwert und geradezu irregeleitet werden.

So beschreibt KONRICH einen anscheinend in die Ruhrgruppe gehörigen unbeweglichen Bacillus, den er aus dem Stuhl eines Dragoners züchtete, welcher ein halbes Jahr zuvor eine Shiga-Kruse-Ruhr durchgemacht hatte. Dieser Bacillus (D. H.) verhielt sich kulturell wie ein Flexner-Bacillus, bildete auch Indol, wurde jedoch von Flexner-Serum nicht wesentlich beeinflußt; dagegen zeigte er eine auffällig hohe Agglutinabilität gegenüber Shiga-Kruse-Serum 1 : 10 000, die sogar den Titer des Serums gegen den homologen Stamm 1 : 3000 ganz erheblich übertraf. Ein mit dem D.H.-Stamm hergestelltes Kaninchenimmunserum agglutinierte den Stamm D.H. bis 1 : 20 000, einen echten Shiga-Kruse-Stamm jedoch nur bis 1 : 3000.

Während in diesem Falle immerhin die Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen ist, daß es sich bei dem Stamm D.H. um einen atypischen Shiga-Kruse-Stamm gehandelt haben mag (ein Analogon existiert allerdings bisher hierzu nicht), betreffen einige weitere Mitteilungen Bakterien, welche gar nicht einmal in die Ruhrgruppe gehören. Zunächst fanden DUVAL & SHORER in Ruhrstühlen neben echten Ruhrbacillen alkalibildende Colistämme, die von Ruhrserum hoch mitagglutiniert wurden. Ferner teilten KUHN & WOITHE mit, daß sie aus dem Stuhl eines Ruhrkranken neben einem Flexner *)-Bacillus ein Bact. coli und einen Streptococcus gezüchtet hätten, die beide von Flexner-und Y-Serum, wie auch von verschiedenen Dysenteriekrankenseris annähernd ebensohoch agglutiniert wurden wie der Ruhrstamm selbst. Auch mit den 3 Stämmen hergestellte Immunsera agglutinierten alle 3 Stämme annähernd in gleicher Weise. In einer weiteren Arbeit über diese Stämme teilen KUHN, GILDEMEISTER & WOITHE mit, daß sie im weiteren Verlauf jener Epidemie bei 6 Ruhrkranken und 2 anscheinend Gesunden in der Umgebung der Kranken noch insgesamt 11 Colistämme gefunden hätten, die sämtlich vom Flexner- und Y-Serum hoch agglutiniert wurden, wenn auch nicht bis zur Titergrenze der Sera. Bei allen nahm diese Agglutinabilität allmählich ab, so daß nach Verlauf von 2 Jahren sämtliche Stämme, auch die beiden zuerst von KUHN & WOITHE gefundenen, gegenüber den Ruhrseris inagglutinabel geworden waren. Es hatte sich also nur um eine vorübergehende Erscheinung gehandelt. KUHN, GILDEMEISTER & WOITHE schlagen für sie die Bezeichnung „Paragglutination" vor. Da sie nur während der Dauer der Ruhrepidemie, nicht aber nach deren Erlöschen bei den betreffenden Personen die paragglutinablen Stämme fanden, nehmen sie an, daß diese Paragglutinabilität durch den Krankheitsprozeß selbst bedingt gewesen sei. Sie glauben, daß diese Erscheinung diagnostische Bedeutung haben kann. In einer weiteren Arbeit berichten sie, daß sie solche paragglutinablen Stämme auch bei gesunden Kaninchen gefunden haben.

Endlich berichtet BUSSON, daß er im Wasser eines Brunnens ein zur Coli-Gruppe gehöriges Bakterium gefunden habe, das von Flexner-Dysenterieserum außerordentlich hoch $\left(\frac{1:10\,000}{1:3000}\right)$ agglutiniert wurde und dessen homologes künstliches Immunserum den Flexner-Stamm gleichfalls stark $\left(\frac{1:10\,000}{1:200\,000}\right)$ mitagglutinierte.

*) Tatsächlich handelt es sich um einen Y-Bacillus. Der Fall gehörte zu derselben Epidemie, der auch der vom Verf. erwähnte schwer agglutinable Y-Stamm (vgl. S. 933—934) entstammte.

Ein Versuch von KUHN, GILDEMEISTER & WOITHE, Colistämme dadurch künstlich paragglutinabel zu machen, daß sie sie mehrfach Kaninchen intravenös injizierten, die sie hoch gegen Dysenteriebacillen immunisiert hatten, ergab nur einmal ein insofern unbefriedigendes Resultat, als ein Colistamm, der vorher vom Ruhrserum nicht agglutiniert worden war, hinterher von einem solchen Serum bis 1:200, bis zur gleichen Höhe aber auch von normalem Kaninchenserum agglutiniert wurde.

Dagegen gelang es KEYSSER*), der auf Veranlassung des Verf. derartige Versuche ausführte, dadurch Colistämmen eine hohe Paragglutinabilität für Flexnerserum anzuzüchten, daß er sie längere Zeit in Extrakten oder bakterienfrei gemachten alten Bouillonkulturen von Flexnerbacillen wachsen ließ.

SHIGA stellte in einem agglutinierenden Immunserum, das 2 Jahre lang mit Karbol versetzt aufbewahrt worden war, ein Sinken des Agglutinationstiters fest, das dadurch bedingt war, daß, im Sinne EHRLICHS ausgedrückt, ein Teil des Agglutinins durch Verlust der zymophoren Gruppe in Proagglutinoïd (syn. Agglutinoïd EISENBERG & VOLK, Agglutinophor BAIL) übergegangen war. Die gleiche Umwandlung des Agglutinins konnte SHIGA auch durch Erwärmen auf 65° C, längeres Belichten oder Behandeln des Serums mit Chloroform bewirken.

Der Verlust agglutinierender Ruhrsera an wirksamen Agglutininen ist übrigens nur ein geringer und langsamer, wenn die Sera zweckmäßig aufbewahrt werden. Dem Verf. hat es sich bewährt, mit Karbol (0,3—0,5 Proz.) versetzte Sera bei Zimmertemperatur, nicht im Eisschrank, aufzubewahren; auch das Trocknen der Sera in einem Vakuumapparat, Einschmelzen in Röhrchen aus dunklem Glas und Aufbewahren im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur kann Verf. empfehlen. Nach diesen beiden Methoden konserviertes Ruhrserum hat sich jahrelang unverändert wirksam erhalten.

Betreffend die Ausführung der Agglutination der Ruhrbacillen ist zu bemerken, daß die Agglutination im hängenden Tropfen und ihre Beurteilung mittelst der mikroskopischen Betrachtung mehr noch als beim Typhusbacillus und Choleravibrio geeignet sind, zu Trugschlüssen zu verleiten, weil die Ruhrbacillen und die ihnen verwandten Mikroorganismen große Neigung haben, in kleinen Häufchen zusammenzuklumpen. Vor der mikroskopischen Beurteilung der Agglutination von Ruhrbacillen kann daher nur gewarnt werden. Man kann sie auch vollständig entbehren, weil bei der Anstellung der Reaktion im Reagenzglase in fallenden Serumverdünnungen (s. u.) schon die makroskopische Betrachtung der Agglutinationsproben gar keinen Zweifel darüber läßt, bis zu welcher Serumverdünnung die Reaktion als positiv anzusehen ist. Für die Agglutination der Ruhrbacillen im hängenden Tropfen ist auch die Beobachtung PFUHLS von Wichtigkeit, daß bei Einsaat zu großer Bakterienmengen die Agglutination ausbleiben kann. PAUL empfiehlt weiterhin eine andere Methode der Agglutination, bei der er die Serumverdünnungen in Blockschälchen mit den gleichen Mengen Bacillenkultur versetzt und die Präparate nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank mit schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop betrachtet. CONRADI mischt in Uhrschälchen gleiche Teile der Serumverdünnung und einer Aufschwemmung einer Agarkultur von Ruhrbacillen in Kochsalzlösung und betrachtet nach 20 Minuten. MARTINI & LENTZ empfehlen die Agglutination im Reagenzglase und ihre makroskopische Beurteilung. Sie

*) Noch nicht veröffentlicht.

schwemmen je 1 Oese (= 2 mg) 20-stündiger Agarkultur in 1 ccm der mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Serumverdünnungen auf, verbringen die Röhrchen für 20—24 Stunden in den Brütschrank und untersuchen sie nach kurzem, kräftigem Schütteln. Letzteres ist notwendig, da auch verwandte Bakterien Neigung zum Zusammenballen haben und so Agglutination vortäuschen können. Durch das Schütteln werden derartig zusammengeklumpte Bakterien aber wieder gleichmäßig verteilt, während echte Agglutinationshäufchen nicht zerstört werden. Man sieht dann in der Regel bis zu einer bestimmten Serumverdünnung noch deutliche, mit bloßem Auge erkennbare Agglutinationshäufchen, während in der nächsten Serumverdünnung entweder gar keine oder nur noch ganz kümmerliche Flöckchen zu erkennen sind; diese Grenze pflegt bei der makroskopischen Ruhragglutination ganz scharf erkennbar zu sein. Auch Dörr und Hetsch empfehlen diese Methode der Agglutinationsprüfung, die heute wohl fast allgemein zur Anwendung kommt. Kontrollen mit normalem Serum derselben Tierart, von der das agglutinierende Serum stammt, sowie mit der zur Verdünnung des Serums dienenden 0,85-proz. Kochsalzlösung sind in jedem Falle unerläßlich.

Die Agglutinabilität der Ruhrbacillen ist sehr verschieden stark. Selbst innerhalb einer Epidemie findet man neben leicht agglutinablen schwer agglutinable Stämme. Ganz besonders gilt dies vom Y-Typ (Lentz, O. Mayer) und vom Shiga-Kruse-Typ (Pachnio), dürfte aber auch bei den anderen Typen vorkommen. Mehrfache Ueberimpfung auf gebräuchlichen Nährböden ist geeignet, die Agglutinabilität schwer agglutinabler Ruhrstämme zu steigern (Lentz). Almagia konnte umgekehrt durch Züchtung von Shiga-Kruse-Stämmen in gekochter Gelatine ihre Agglutinabilität nach und nach herabsetzen. Es beruhte das wohl darauf, daß einzelne Individuen in solchen Kulturen gänzlich inagglutinabel waren; denn als er aus einer solchen Gelatineplatte eine aufgefaserte Kolonie abstach, gewann er eine vollständig inagglutinable Kultur, die auch nicht wieder agglutinabel wurde und bei der Immunisierung eines Kaninchens ein für normal agglutinierende Shiga-Kruse-Kultur sehr schwach agglutinierendes Serum lieferte. Ebenso sah Amako, daß die Züchtung von Ruhrbacillen in homologem Immunserum ihre Agglutinabilität dauernd herabsetzt, und daß mit derart veränderten Ruhrbacillen erzeugte Immunsera zwar unbehandelte Ruhrbacillen gut agglutinieren, nicht jedoch ihre (veränderten) homologen Stämme.

Park & Collins sowie Marshall & Knox sahen, daß Flexnerbacillen, die sie in Bouillon züchteten, der sie 15 Proz. Flexner-Immunserum zugesetzt hatten, ihre Agglutinabilität und gleichzeitig auch ihre Fähigkeit verloren hatten, aus einem Flexner-Serum die spezifischen Agglutinine zu entfernen.

Kolle, Heller & de Mestral sahen, daß die Agglutination der Ruhrbacillen bei 50° stärker war als bei 37°. Vergleichende Untersuchungen über die Agglutinabilität verschiedener Ruhrstämme bei 37° und 55°, die Ohira unter Leitung des Verf. ausführte, ließen einen agglutinationssteigernden Einfluß der höheren Temperatur jedoch nicht erkennen. Zu dem gleichen Resultat kam auch Konrich; dieser sah sogar in einigen Fällen, daß die Agglutination des Shiga-Kruse-Bacillus bei Zimmertemperatur ein wenig höher ging als bei höheren Temperaturgraden. Er bestätigt auch die Angabe von Martini & Lentz, daß die Agglutination des Shiga-Kruse-Bacillus erst

in etwa 20 Stunden bis zur Titergrenze eintritt; für den Flexner-Bacillus konnte er, ebenso wie Heinemann, feststellen, daß die Agglutination bereits in 6 Stunden vollständig abläuft. Bei Gelegenheit der Hagenauer Ruhrepidemie wurde beobachtet, daß die Agglutination von Y-Bacillen durch Y-Serum oft gar schon in 10 Minuten, längstens aber in 2 Stunden beendet war, während sie im Flexner-Serum frühestens in 2, meist aber erst nach 4—24 Stunden in den stärkeren Serumverdünnungen deutlich war.

Jedenfalls muß die von Pfuhl und Conradi empfohlene Untersuchung der Agglutinationsproben des Shiga-Kruse-Bacillus nach ein- bzw. $^{1}/_{2}$-stündigem Aufenthalt im Brütofen als ganz unzweckmäßig bezeichnet werden, da alsdann der Agglutinationsprozeß noch nicht abgelaufen ist, besonders, wenn die Präparate während der Zeit in vollständiger Ruhe sich befunden haben. Der Prozeß wird nämlich dadurch erheblich beschleunigt, daß man die Bakterien-Serum-Aufschwemmung sei es im hängenden Tropfen oder im Schälchen, sei es im Reagenzglase, in leicht pendelnde Bewegung versetzt; man kann dann, wenn die Bildung kleinster Häufchen einmal begonnen hat, das schnelle Wachsen der Flöckchen sehr deutlich wahrnehmen (Lentz).

Lucas, Fitzgerald & Shorer wollen mit Ruhrserum und Ruhrkulturen auch die von Bordet & Gay und Streng beschriebene spezifische Konglutinationsreaktion erhalten haben und schreiben ihr besonders für den Flexner-Bacillus eine hohe diagnostische Bedeutung zu. Eine vom Verf. gemeinsam mit Tello*) ausgeführte Nachuntersuchung ergab das gleiche Resultat, wie es Späth bei Versuchen an Typhus-, Diphtherie- und Tuberkelbacillen und Choleravibrionen erhalten hatte, daß nämlich, wenn aus dem zur Konglutination benutzten inaktivierten normalen Rinderserum wirklich alle Ruhragglutinine absorbiert worden waren, die Zusammenballung der Ruhrbakterien nur bis zu den Ruhrserumverdünnungen erfolgte, in denen das Ruhrserum allein die Bakterien agglutinierte. Es scheint demnach kein Grund für die Annahme von besonderen komplexen Immunkörpern, die die Konglutination bewirken, vorhanden, vielmehr dies vermeintlich neue Phänomen mit der Agglutination identisch zu sein.

Präzipitation.

Auch Präzipitine sind in Dysenterieimmunseris vorhanden; sie sind indessen stets nur in schwach verdünnten Seris nachweisbar (Dopter, Coyne & Auché, Rosenthal, Lüdke). Deshalb tritt auch ihre Spezifizität gegenüber derjenigen der Agglutinine zurück. Dopter vermißte überhaupt einen Unterschied im Verhalten der verschiedenen Ruhrbacillen im Präzipitinversuch, während er Coyne & Auché so gering erschien, daß sie die Präzipitinreaktion als unbrauchbar für die Differenzierung der Ruhrbacillen erklärten. Ein deutlich spezifisches Verhalten im Präzipitinversuch konnte dagegen Lüdke beobachten, wenn auch er die Unterschiede entsprechend den geringen Serumverdünnungen, in denen Präzipitinwirkung noch erkennbar war, nur gering fand. Lüdke sah auch, daß die Präzipitinbildung ausbleibt, wenn entweder das Immunserum oder die präzipitogene Substanz, besonders bei Verwendung von Bouillonkulturfiltraten, vor Ansetzen des Versuchs erwärmt wurden. Rosenthal sah ferner Präzipitinwirkung beim Mischen seines antitoxischen Serums mit Ruhrtoxin.

---

*) Noch nicht veröffentlicht.

Auf die Bildung von Präzipitaten glaubt Korschun seine Beobachtungen über einen eigentümlichen Antagonismus zwischen normalen und Dysenterieseris zurückführen zu sollen. Er sah, daß ein bakterizides Dysenterieserum imstande ist, die homologen Dysenteriebacillen gegen die bakterizide Kraft normalen Serums zu schützen; Typhusserum hat diese Fähigkeit gegenüber Dysenteriebacillen nicht, sondern nur gegenüber Typhusbacillen, bei denen wieder Dysenterieserum unwirksam ist. Da er glaubt, eine Komplementablenkung als wirksames Moment ausschließen zu können, es aber andererseits bekannt ist, daß bei der Präzipitatbildung Komplemente in die Verbindung hineingerissen werden, so nimmt er an, daß die beim Mischen von spezifischem Dysenterieserum mit einer Aufschwemmung von Dysenteriebacillen entstehende Präzipitatbildung an dieser eigenartigen Schutzwirkung des bakteriziden Dysenterieserums schuld ist.

Bakterizide Substanzen.

Normale Sera besitzen gegenüber dem Shiga-Kruse-Bacillus nur geringe bakterizide Wirkung. Kruse und Gay fanden, daß normales Menschenserum gegenüber virulenter Kultur in vitro wirkungslos war, abgeschwächte Kultur jedoch zur Auflösung brachte. Bürgers konnte sowohl im Serum Erwachsener wie auch Neugeborener bakterizide Substanzen für Ruhrbacillen nachweisen, das Serum der letzteren war aber schwächer als das der ersteren. Shiga prüfte die bakterizide Kraft normalen Menschen-, Pferde-, Rinder-, Hunde-, Meerschweinchen-, Kaninchen-, Ziegen- und Hammelserums. Nur die beiden letztgenannten Serumarten waren imstande in Mengen von 0,3 bei 3-stündiger Einwirkung $^{1}/_{500}$ mg Ruhrbacillenagarkultur abzutöten.

Der Nachweis bakterizider Kräfte im Ruhrimmunserum gelingt dagegen leicht. Shiga stellte die Versuche nach dem Vorbilde von Neisser & Wechsberg im Reagenzglase an, derart, daß er inaktives Pferdeimmunserum, dem er aktives normales Serum des Menschen und verschiedener Tierarten zugesetzt hatte, mit Ruhrbacillen versetzte und nach 3-stündiger Einwirkung des Serums mit dieser Aufschwemmung Kulturen anlegte. Er konnte dabei konstatieren, daß in den mit Pferdeimmunserum und normalem aktivem Menschenserum beschickten Röhrchen die Ruhrbacillen abgetötet waren. Auch Moses empfiehlt den bakteriziden Reagenzglasversuch, der ihm sehr gleichmäßige Resultate gab.

Kruse impfte Ruhrbacillen in einen hängenden Tropfen von Blutserum gesunder Menschen, dem er auf etwa tausend Teile ein Teil seines von immunisierten Pferden oder Eseln gewonnenen Ruhrserums hinzugefügt hatte, welch letzteres vorher durch Erwärmen auf 55° inaktiviert worden war; er konnte dann unter dem Mikroskop verfolgen, wie die Ruhrbacillen in wenigen Stunden ihre Form veränderten, aufquollen, sich auflösten und schließlich mit Zurücklassung spärlicher körniger Reste ganz verschwanden. Das den Versuchen der beiden Forscher Gemeinsame ist der wichtige Nachweis, daß das durch Immunisierung mit Ruhrbacillen beim Pferde gewonnene bakterizide Immunserum im normalen Menschenblute passende Komplemente findet.

Eine sehr energische Auflösung der Ruhrbacillen konnte Verfasser beobachten, wenn er Meerschweinchen, die er sehr vorsichtig durch subkutane Injektionen kleiner abgetöteter Bakterienmengen gegen Ruhr immunisiert hatte, lebende Ruhrbacillen intraperitoneal injizierte. Die Bakterien quollen auf und lösten sich in Granula auf. Nach 3—4 Stunden waren keine unveränderten Bacillen mehr im Peritonealexsudat zu sehen. Dagegen gelang es ihm nicht, das Phä-

nomen der Auflösung der Ruhrbacillen zu beobachten bei Anstellung des PFEIFFERschen Versuchs an nicht vorbehandelten Tieren. Jedoch fand KRUSE bei Anstellung des PFEIFFERschen Versuchs mit seinem Pferdeimmunserum, daß die Bacillen einige Stunden nach der Einspritzung aus dem Peritonealexsudat derjenigen Versuchstiere, welche weiterhin am Leben blieben, verschwunden waren. Sein Serum schützte dabei die Meerschweinchen noch in Mengen von $^1/_{80\,000}$ g gegen eine Dosis Ruhrbacillen, welche das Kontrolltier in 20 Stunden tötete. Bakterizidie in vitro und Heilwirkung eines Shiga-Kruse-Immunserums im Tierversuch gehen jedoch nicht parallel (SHIGA, MOSES).

Der PFEIFFERsche Versuch kann also auch zur Differentialdiagnose der Ruhr herangezogen werden. Ausschlaggebend wird hierbei wie beim Typhusbacillus allerdings weniger die Beobachtung der Auflösung der Ruhrbacillen als vielmehr der Ausgang des Versuchs, das Ueberleben bzw. der Tod der Versuchstiere und das Verschwinden der Bacillen aus dem Peritoneum sein. BAECHER & LAUB schlagen vor, nach Anstellung des PFEIFFERschen Versuchs von Zeit zu Zeit Peritonealexsudat zu entnehmen und seinen Keimgehalt im Plattenkulturverfahren festzustellen. Sie erwähnen aber selbst, daß auch ihre Methode nicht immer ganz befriedigende Resultate liefert. Im Reagenzglasversuch konnten sie keine bakteriziden Stoffe feststellen.

Wie im Shiga-Kruse-Immunserum lassen sich auch in den mit den giftarmen Ruhrbacillen hergestellten Immunseris bakterizide Substanzen nachweisen. Während diese letzteren nach SHIGA streng spezifisch sind, sahen KRUSE, RITTERSHAUS, KEMP & METZ, daß sie sich ähnlich verhalten wie die Agglutinine desselben Serums. Bei Absättigung eines solchen Serums nach Art des CASTELLANIschen Versuchs nahm der homologe Typ alle bakteriziden Substanzen aus dem Serum heraus, ein heterologer Typ dagegen nur die für ihn spezifischen. KRUSE schließt aus diesem analogen Verhalten der Agglutinine und bakteriziden Substanzen in den Seris, daß vielleicht die agglutinogenen und lysogenen Bindegruppen (Rezeptoren) der Bakterien identisch sind.

Bakteriotrope Substanzen und Opsonine.

HÄNDEL wies im Ruhrserum bakteriotrope Substanzen nach und verwandte sie zur Differentialdiagnose, ebenso DICK die Opsonine (siehe das Kapitel Differentialdiagnose).

AUCHÉ verglich die opsonische Kraft des Shiga-Kruse-Serums von VAILLARD & DOPTER mit der des polyvalenten Dysenterieserums von COYNE & AUCHÉ und konnte feststellen, daß sie dem Heilwert der beiden parallel ging. Es trifft dies indessen nach den Untersuchungen von BAECHER & LAUB keineswegs bei allen Ruhrseris zu. Auch RUFFER & WILLMORE konnten Opsonine im Serum der nach ihrer Methode (s. i. Kap. „Aktive Immunisierung“) immunisierten Kaninchen, ebenso MOSES in seinem antitoxischen Ruhrserum nachweisen. Ruhropsonine fand BÜRGERS auch im normalen menschlichen Blutserum bei Erwachsenen und Neugeborenen, bei letzteren allerdings weniger reichlich als bei ersteren.

DICK sah, daß Ruhrstämme, die er in Immunserum hatte wachsen lassen, im opsonischen Versuch nicht mehr phagocytiert wurden. Die Phagocytier-

barkeit solcher Stämme konnte er ein wenig dadurch steigern, daß er sie vor Anstellung des opsonischen Versuches mit dem Filtrat einer 24-stündigen Bouillonkultur des unbehandelten Stammes zusammenbrachte.

Komplementbindende Stoffe.

Auch spezifische komplementbindende Stoffe sind im Ruhrserum vorhanden und ebenfalls zur Differentialdiagnose verwandt worden. Besonders Händel empfiehlt sie für die Differenzierung der verschiedenen Ruhrbacillentypen. Indessen erscheint es nach den Untersuchungen von Kolle, Heller & de Mestral, Wassermann und Lunz zum wenigsten zweifelhaft, ob sie sich hierfür so eignen, da nach diesen Autoren das Bindungsvermögen verschiedener Stämme auch innerhalb desselben Typus ein außerordentlich verschiedenes ist. Baecher & Laub ziehen aus ihren Untersuchungen den gleichen Schluß; sie sahen, daß sogar Extrakte aus sicheren Shiga-Kruse-Kulturen mit Flexner-Serum starke Komplementablenkung gaben. Auch Amako & Kojima hatten Schwierigkeiten mit der Komplementablenkungsmethode, solange sie Serum von hochimmunisierten Tieren benutzten. Sie erzielten erst einwandsfreie Resultate, als sie Serum von Tieren verwandten, die nur eine Injektion erhalten hatten. Hierbei sahen sie, daß die komplementbindenden Stoffe im Blutserum immunisierter Tiere erheblich früher auftraten als die Agglutinine. Nach den Untersuchungen von Lepski & Schatiloff, die unter Kolles Leitung ausgeführt wurden, sind komplementbindende Stoffe in mit Vollbakterien hergestellten Immunseris in besonders großen Mengen vorhanden, dagegen in geringerem Maße in lediglich mit Toxinen bereiteten. Hiermit steht die Beobachtung von Moses in Einklang, daß die Komplementablenkung erheblich stärker ausfällt bei Verwendung von Bakterienemulsionen als bei Anstellung mit Ruhrtoxinen. Amako sah ferner, daß die Ruhrbacillen beim längeren Züchten in homologem Immunserum ihre Fähigkeit verlieren, einem Immunserum die komplementbindenden Substanzen zu entziehen, und daß auch mehrfache Ueberimpfung auf gewöhnlichen Agar nicht imstande ist, ihnen diese Fähigkeit wiederzugeben. Wachstum in normalem Serum bewirkte, wenn auch sehr viel langsamer, ebenfalls den Verlust dieser Fähigkeit. Die Immunisierung von Tieren mit derart veränderten Ruhrstämmen ergab indessen Sera, die auf normale Kulturdysenteriebacillen wie normale spezifische Immunsera wirkten; auf ihre homologen (veränderten) Stämme jedoch übte auch dieses Serum keine Wirkung aus.

Anaphylaxie.

Wohl allen Untersuchern, die sich mit der Immunisierung von Tieren gegen den Shiga-Kruse-Bacillus befaßten, ist es aufgefallen, daß die Tiere die erste oder auch die ersten zwei bis drei Injektionen der Bacillen gut vertrugen, einer späteren Injektion aber, oft ganz akut, zum Opfer fielen. Es ist das Verdienst von Kraus & Dörr, erkannt zu haben, daß diese Erscheinung auf einer Anaphylaxie der Versuchstiere gegen die Dysenteriebacillen beruht. Den Beweis für die Richtigkeit ihrer Annahme konnten sie experimentell erbringen und auch die strenge Spezifizität, sowie die passive Uebertragbarkeit der Anaphylaxie durch Injektion des Serums von anaphylaktischen

Tieren auf gesunde nachweisen. Sie sahen ferner, daß wohl durch Bakterienextrakte (Endotoxin), nicht aber durch Dysenterie-Bouillonkulturfiltrate (Toxin) der anaphylaktische Shock ausgelöst werden konnte.

Friedberger & Reiter konnten dann zeigen, daß man durch Digerieren von Dysenteriebacillen mit frischem Serum ein akut wirkendes „Anaphylatoxin" gewinnen kann, nicht jedoch aus Dysenterietoxin und frischem Serum. Die erstere Angabe von Friedberger & Reiter wurde von Seitz bestätigt. Dieser Autor will ein wirksames Anaphylatoxin auch mittelst inaktivierten Serums aus den Dysenteriebacillen gewonnen und bisweilen typische anaphylaktische Symptome mit Lungenblähung bei nicht vorbehandelten Meerschweinchen nach intravenöser Injektion von sehr großen Dosen, 20—80 mg, lebender oder abgetöteter Shiga-Kruse-Bacillen beobachtet haben.

Antitoxine.

Schon Shiga vermutete, daß in dem von ihm hergestellten Dysenterieheilserum auch Antitoxine wirksam wären. Die Richtigkeit dieser Ansicht konnte Todd bestätigen, der sah, daß ein lediglich durch Immunisierung mit abgetöteten Bacillen gewonnenes Shiga-Kruse-Immunserum sein lösliches Dysenterietoxin gerade so gut neutralisierte, wie ein mittels des Toxins gewonnenes antitoxisches Serum. Zu gleichem Resultat kam Lüdke. Ebenso konnten Rosenthal, Kraus & Dörr, Vaillard & Dopter, Kolle, Heller, Neufeld und Moses in den mit Ruhrtoxin gewonnenen antitoxischen Seris das Vorhandensein reichlichen Antitoxins nachweisen, wie auch Kruse in seinem mittels abgetöteter Agarkulturen gewonnenen Heilserum. Der Nachweis des Antitoxins gelingt leicht sowohl bei Anwendung der sogenannten Mischmethode (Injektion eines bereits im Reagenzglase hergestellten Gemisches von Toxin und antitoxischem Serum) als auch bei getrennter Injektion von Toxin und Serum. Die Prüfung des Antitoxins wird zweckmäßig an Kaninchen (Kraus & Dörr, Schottelius) oder an Mäusen (Vaillard & Dopter, Kolle, Heller) vorgenommen, da diese Tiere gegen das Dysenteriegift besonders empfindlich sind. Wie Todd bei Anwendung der Mischmethode nachweisen konnte, tritt die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin in der Wärme erheblich schneller ein als in der Kälte; bei 37° genügten hierzu 5 Minuten, während bei 0° das Antitoxin das Toxin erst nach 2 Stunden vollständig neutralisiert hatte.

Kraus & Dörr konnten weiter zeigen, daß zwei antitoxische Immunsera, die im Reagenzglasmischversuch gleichen Gehalt an Antitoxinen erkennen ließen, sich bei getrennter Injektion von Toxin und Antitoxin außerordentlich verschieden verhalten können. Sie sahen nämlich, daß der Aufbau des Antitoxins im immunisierten Tiere so vor sich geht, daß zunächst, im Beginn der Immunisierung, nur der Reagenzglasversuch positiv ausfällt und erst allmählich mit fortschreitender Immunisierung auch bei getrennter Injektion von Toxin und Serum die antitoxische (kurative) Wirkung des letzteren mehr hervortritt. Sie schließen aus dieser Beobachtung, daß für die Stärke der kurativen Wirkung eines Dysenterieheilserums die Reaktionsgeschwindigkeit seines Antitoxins gegenüber dem Dysenterietoxin maßgebend ist, nicht so sehr die absolute Menge des im Serum vorhandenen Antitoxins.

Dem widersprechen Kolle, Heller & de Mestral auf Grund ihrer Versuche an Mäusen. Sie glauben, daß die Resultate von Kraus & Dörr nur eine Folge der hohen Affinität des Ruhrtoxins zum Zentralnervensystem des Kaninchens sind und nicht auf andere Tiere und speziell den Menschen übertragen werden dürfen.

Nach anderen Untersuchungen von Kraus & Dörr ist das Dysenterieantitoxin im Gegensatz zum Toxin sehr wenig resistent. Schon beim Aufbewahren schwächt sich seine Wirksamkeit im Verlauf eines Jahres erheblich ab. Es ist deshalb ratsam, antitoxische Heilsera von Zeit zu Zeit auf ihren Heilwert zu prüfen und abgeschwächte Sera aus dem Handel zu ziehen. Ebenso ist das Antitoxin gegen Erwärmung sehr empfindlich. Eine Temperatur von 70° C zerstört es. Infolgedessen wird ein neutrales Toxin-Antitoxingemisch durch Erwärmen wieder toxisch. Es beweist dies, daß es sich auch bei der Bindung des Dysenterietoxins und -Antitoxins nur um eine chemische Bindung, nicht um eine Zerstörung des Toxins durch das Antitoxin handelt, wie dies bereits von anderen Toxinen und ihren Antitoxinen bekannt ist.

Im Flexner-Serum hat bisher bei dem Mangel an einem sicher wirkenden Toxin Antitoxin nicht nachgewiesen werden können. Es erscheint indessen nicht ausgeschlossen, daß auch bei der Immunisierung mit dem Flexner-Bacillus (und ebenso mit den anderen giftarmen Typen) spezifische Antitoxine gebildet werden, da nach den Berichten von Gay und Wollstein Flexner-Immunserum bei der durch diesen Typ veranlaßten Dysenterie gute Heilwirkung erkennen ließ.

Aktive Immunisierung.

Die aktive Immunisierung gegen den Shiga-Kruse-Bacillus gehört wegen der diesem Typ eigentümlichen Giftwirkung auch heute noch zu den schwierigsten Aufgaben des Bakteriologen, und die verschiedensten Methoden sind versucht worden, um unter möglichst geringen Verlusten Tiere hoch gegen diese Bacillen zu immunisieren. Die am meisten angewandte Methode ist die Immunisierung mittelst abgetöteter Bacillen. Kruse wendet diese Methode auch zur Herstellung seines Heilserums ausschließlich an. Die Methode arbeitet aber, wie allseitig bestätigt wird, mit verhältnismäßig großen Verlusten an Tieren. Sehr empfindlich sind Kaninchen gegen die Injektion abgetöteter Shiga-Kruse-Kultur. Th. Müller und Dombrowski brachten es durch subkutane Injektionen abgetöteter Bacillen im besten Falle auf einen Agglutinationstiter ihres Serums von 1:250, Dörr auf 1:400. Leichter schon, aber auch noch unter großen Verlusten an Tieren gelingt es, Meerschweinchen gegen den Dysenteriebacillus zu immunisieren. Verfasser konnte durch sehr vorsichtig gesteigerte subkutane Injektionen abgetöteter Ruhrbacillen (bei einer Anfangsdosis von 2 Normalösen Kultur) Meerschweinchen so weit immunisieren, daß sie die intraperitoneale Injektion der 6-fachen tödlichen Dosis (2 Oesen) lebender Kultur vertrugen. Sehr häufig beobachtete Verfasser nach der Injektion bei seinen Versuchstieren Eiterungen an den Injektionsstellen; der Eiter war meist steril. Kruse immunisierte Hammel durch subkutane Injektionen abgetöteter Ruhrbacillen und gewann so ein agglutinierendes Serum vom Titer 1:1000. Die bakteriolytische und schützende Wirkung dieses Serums war sehr gering. Martini &

Lentz behandelten eine Ziege mit anfangs subkutanen, später intravenösen Injektionen anfänglich abgetöteter und danach lebender Ruhrkulturen, sie konnten sich dabei von der weit kräftigeren Wirkung der intravenösen gegenüber den subkutanen Injektionen überzeugen. Das Tier ertrug, als der Agglutinationstiter seines Blutserums den Wert 1:500 erreicht hatte, die intravenöse Injektion von 12 Agarkulturen lebender Ruhrbacillen und 14 Tage später die subkutane Injektion von 48 abgetöteten Kulturen. Ein wesentliches Steigen des Agglutinationstiters wurde nach Injektion dieser gewaltigen Kulturmassen nicht bemerkt. Letzteres trat jedoch bis zum Agglutinationstiter 1:4000 ein, als nach einer mehrmonatlichen Pause, die durch Krankheit des Tieres bedingt war, die Injektionen mit kleinen Dosen ($^1/_2$ abgetöteten Kultur intravenös) in großen Intervallen von 1—2 Monaten fortgesetzt wurden. Trotz aller Vorsicht trat aber auch bei diesem Tiere ein allmählich zunehmender Marasmus ein, in welchem die Ziege zugrunde ging. Auch das Serum dieser Ziege wirkte nur sehr wenig bakteriolytisch und erst die große Dosis von 0,5 schützte im Pfeifferschen Versuch Meerschweinchen gegen eine Oese (entsprechend der 3-fach tödlichen Dosis) lebender Kultur. Winter benutzte zur Immunisierung eines Ziegenbocks ein Filtrat von mazerierter Shiga-Kruse-Kultur nach Art der „freien Rezeptoren" von Neisser und Shiga (s. S. 938). Nach intravenöser Injektion von 2, dann 6, und danach 3mal 4 ccm des Filtrats, die in 8-tägigen Intervallen ausgeführt wurden, zeigte das Tier einen Agglutinationstiter von 1:10000.

Shiga, Kruse, Gay und Mason empfehlen zur aktiven Immunisierung Esel und Pferde, die schließlich die intravenöse Injektion großer Kulturmengen vertragen. Aber auch bei diesen Tieren muß außerordentlich vorsichtig mit den Impfdosen begonnen und gestiegen werden, da auch sie sehr empfindlich gegen die Dysenterietoxine sind. Nach Untersuchungen von Dopter ist nach einer einmaligen Injektion von bei 60° abgetöteten Shiga-Kruse-Bacillen bei Mäusen in 12 Tagen ein deutlicher Impfschutz vorhanden, der 4—6 Wochen anhält. Während der 12-tägigen Reaktionsperiode sind die geimpften Tiere aber gegen eine erneute Injektion sehr viel empfindlicher als nicht vorbehandelte Tiere.

Gleich gute Resultate wie mit abgetöteten Bacillen hat Lüdke mit der Injektion lebender Shiga-Kruse-Bacillen erzielt. Verf. kann diese Angaben von Lüdke durchaus bestätigen, da er schon seit mehreren Jahren nach dieser Methode seine Ruhrimmunsera an Kaninchen herstellt. Es ist dabei empfehlenswert, zunächst 2—3 kleine Dosen, $^1/_{100}$—$^1/_{50}$ Oese, lebender Kultur intravenös zu geben, sodann vertragen die Tiere bei jeder neuen, in 5—6-tägigen Intervallen erfolgenden Injektion eine Steigerung der Impfdosis auf das 2—3-fache der vorhergehenden. Mit 5—6 Injektionen gelingt es so, gut agglutinierende (Titer 1:5000—1:8000) und bakterizide Sera zu erhalten. Ganz lassen sich die Verluste an Tieren aber auch bei dieser Methode nicht vermeiden. Zweckmäßig ist es bei der Herstellung agglutinierenden Serums, die Tiere am 8.—10. Tage nach der letzten Injektion zu entbluten. Eine lange fortgesetzte Immunisierung hat nach den Erfahrungen von Lüdke, Shiga, Lentz und Winter nur zur Folge, daß der Agglutinationstiter des Serums wieder sinkt. Um hoch immunisierte Kaninchen behufs Gewinnung reichlicher Serummengen nicht töten zu müssen, machte Whitmore bei seinen ruhrimmunen

Tieren an drei aufeinanderfolgenden Tagen unter aseptischen Kautelen eine Herzpunktion, aspirierte jedesmal ca. 20 ccm Blut und mischte die so gewonnenen Portionen des Serums. Die Tiere vertrugen den Eingriff sehr gut.

Gay versetzte Aufschwemmungen von lebenden Ruhragarkulturen mit 0,5 Proz. Trikresol und impfte mit diesem Impfstoff Pferde. Er erzielte mit 3—4 subkutanen Injektionen ein gut agglutinierendes Serum. Nach länger (4—5 Monate) fortgesetzter Immunisierung der Pferde zeigte ihr Serum auch präventive und kurative Wirkung. Tötete er die Bakterien vor dem Zusatze des Trikresols ab, so war die Wirkung des Impfstoffes erheblich schwächer als nach Zusatz des Trikresols zu den lebenden Kulturen.

Gabritschewski immunisierte Pferde in der Weise, daß er auf mehrere subkutane Injektionen von steigenden Dosen des von Rosenthal dargestellten löslichen Ruhrtoxins ebensolche Injektionen kleiner, allmählich steigender Dosen lebender Dysenteriekultur folgen ließ. Nach mehrfachem Wechseln zwischen Toxin und Kultur vertrugen die Pferde recht erhebliche Dosen von beiden und gaben 3—4 Monate nach Beginn der Immunisierung ein Serum, das gut agglutinierte und stark antitoxisch sowie bakterizid wirkte.

Shiga empfiehlt ferner zur Immunisierung kleinerer Tiere die Anwendung der Simultanmethode. Er verreibt abgetötete Ruhrkultur im Mörser, mischt Immunserum hinzu und spritzt dieses Gemenge den Tieren subkutan ein. 4 Tage später spritzt er dann den Tieren die gleiche Menge abgetöteter Ruhrkultur, jedoch ohne Serumzusatz ein. Seine Versuchstiere ertrugen alsdann die Injektion der 3-fach tödlichen Menge lebender Bacillenkultur. Der Vorzug dieser Methode soll darin bestehen, daß die Injektionen des so hergestellten Impfstoffes besser vertragen und die nach der Injektion von abgetöteten Ruhrbacillen beobachteten schweren Reaktionszustände vermieden werden. Dopter sah, daß der Impfschutz bei Anwendung dieser Methode bei Mäusen sehr schnell, fast augenblicklich eintritt, aber nur 20 Tage vorhält, gleichgültig, ob er nur einmal impfte oder die Impfung wiederholte. Es scheint also, daß der Impfschutz bei diesen Versuchen lediglich eine Folge der Seruminjektion war. Conradi sowie Neisser & Shiga empfehlen die von ihnen hergestellten Autolysat-Filtrate zur Immunisierung von Tieren, da die Reaktionserscheinungen bei ihrer Anwendung gering sind und trotzdem ein guter Impfschutz erzielt wird. Das gleiche rühmt Lüdke einem Impfstoff nach, den er dem Wassermannschen Typhuspulver nachbildete. Hierzu werden abgetötete Ruhrbacillen 5 Tage lang der Autolyse bei 37° C unterworfen, das Autolysat filtriert und im Vakuum getrocknet. Lüdke empfiehlt dieses Impfpulver auch zur prophylaktischen Impfung von Menschen. Auch konnte er bei diesen Immunisierungsversuchen die Gültigkeit des von Wassermann für den Typhus aufgestellten Satzes für die Ruhr bestätigen, daß es bei der Immunisierung weniger auf die Virulenz als vielmehr auf das Bindungsvermögen des zur Impfung verwandten Bakterienstammes ankommt.

Di Donna hat Kaninchen zunächst mit dem von ihm dargestellten „Nukleoproteid“ vorbehandelt und sie dann, nachdem sie so einen gewissen Impfschutz gewonnen hatten, mit Vollbakterien weitergeimpft. Er hat auf diese Weise ohne Verlust an Tieren immunisieren können, was ihm mit Vollbakterien allein nicht gelungen war.

Dopter empfiehlt, um die Impfung möglichst unschädlich zu gestalten, die Anwendung von nach Besredka sensibilisierten Bacillen. Hierzu werden 5 mg bei 60° C abgetöteter und im Vakuum getrockneter Ruhrbacillen in 2—3 Tropfen steriler Kochsalzlösung aufgenommen und mit hoch agglutinierendem Ruhrserum auf 2 ccm aufgefüllt. Die Mischung bleibt 12 Stunden stehen, die agglutinierten und sensibilisierten Ruhrbacillen haben sich dann zu Boden gesetzt, die über ihnen stehende Flüssigkeit wird abgegossen und die Bacillen dreimal mit Kochsalzlösung gewaschen und zentrifugiert, schließlich in 2 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Ein Vorzug dieses Impfstoffs ist der, daß Tiere sehr große Dosen von ihm vertragen, da er sehr wenig toxisch ist, die Immunität schon sehr schnell, nach 3—4 Tagen, eintritt und die Resistenz der so geimpften Tiere in der Zeit zwischen Impfung und Eintritt der Immunität keine geringere ist als bei normalen Tieren. Dopter glaubt, daß sie sich aus diesen Gründen auch ganz besonders zur Schutzimpfung von Menschen in ruhrverseuchten Gegenden eignen würde. Lüdke hat bei Tieren mit dieser Methode keine günstigen Resultate erzielt.

Ruffer & Willmore sahen, daß eine 24-stündige Behandlung von Ruhrbacillen mit Pepsin und 0,2-proz. Salzsäure die Bacillen entgiftete. Die Injektion derart entgifteter Bacillen, deren Säuregehalt hinterher durch Zusatz von Natronlauge neutralisiert wurde, wurde von Kaninchen gut vertragen, ja die Tiere ließen sich so leicht immunisieren und bildeten reichliche Mengen von Agglutininen, bakteriziden Substanzen und Opsoninen, nicht dagegen Antitoxin in ihrem Blutserum. Da die Immunität sehr schnell eintritt, empfehlen Ruffer & Willmore ihre Methode auch für die Schutzimpfung von Menschen gegen die Ruhr.

Hida & Toyoda immunisierten Meerschweinchen und Kaninchen durch subkutane oder intraperitoneale Injektion bacillenfreier Filtrate durch Pepsin oder Trypsin verdauter Ruhrbacillen. Auch durch Verabreichung per os in keratinierten Kapseln erzielten sie mit derart verdauten Bakterien Immunität; in dem Serum so immunisierter Tiere konnten sie 14 Tage nach der Verabreichung des Impfstoffs Agglutinine und bakterizide Substanzen nachweisen. Durch Verfütterung bei 60° C abgetöteter Bakterien konnten sie dagegen Tiere nicht immunisieren.

Diese letztere Methode war zuerst von Gabritschewski & Zeitlin angewandt worden, und zwar nahm Zeitlin selbst längere Zeit hindurch per os steigende Dosen (1—50 ccm) einer Emulsion von abgetöteten Shiga-Kruse-Bacillen. Einen wesentlichen Immunisierungseffekt erzielte er dabei aber nicht; der Agglutinationstiter seines Blutserums stieg während der Zeit von 1:40 auf 1:60.

Auch Lüdke hatte mit dieser Methode bei Kaninchen keinen Erfolg. Dagegen berichtet Shiga, daß er bei einer lange fortgesetzten Einverleibung per os von abgetöteten Ruhrbacillen insofern einen gewissen lokalen Immunisierungseffekt erzielen konnte, als seine Versuchstiere nach Injektion von 0,1 Dysenterietoxin keine Darmerscheinungen bekamen, während die Kontrolltiere die bekannten Darmveränderungen aufwiesen.

Chvostek will durch Verfüttern lebender und abgetöteter Ruhrkultur Kaninchen sogar so weit immunisiert haben, daß sie die intravenöse Injektion einer tödlichen Dysenterietoxindosis vertrugen, ohne

zu erkranken; agglutinierende Eigenschaften hatte ihr Blutserum nicht. Auch Dopter gelang es, Tiere, und zwar Mäuse, durch 2—3 Tage lang wiederholtes Verfüttern von 5 mg Trockenkultur des Shiga-Kruse-Typs so weit zu immunisieren, daß sie die subkutane Injektion der einfach tödlichen Dosis lebender Kultur vertrugen. Die Immunität war erst vom 12. Tage nach der Fütterung nachweisbar, war am 15. Tage am deutlichsten und bestand etwa 30 Tage lang. Im Reaktionsstadium waren die Tiere gegen die Injektion von Ruhrbacillen sehr viel empfindlicher als nicht behandelte Kontrolltiere.

Ganz im Gegensatz zu den Schwierigkeiten, die sich der Immunisierung gegen den Shiga-Kruse-Bacillus entgegenstellen, gelingt die aktive Immunisierung der gebräuchlichen Versuchstiere gegen die giftarmen Typen der Ruhrbacillen außerordentlich leicht, und zwar sowohl mit abgetöteten wie mit lebenden Bakterien. Verf. bevorzugt auch hier die lebenden Bacillen, da die durch sie erzielte Produktion von Immunsubstanzen eine sehr kräftige ist. So konnte er in der Regel bei Kaninchen durch Injektion von $^1/_2$, 2 und 6 Oesen lebender 24-stündiger Flexner- bzw. Y-Agar-Kultur, die in 5—6-tägigen Intervallen ausgeführt wurde, Immunsera mit einem Agglutinationstiter von 1:20000—1:50000 erzielen. Größere Tiere, besonders Pferde, scheinen aber nach den Erfahrungen Shigas auch diesen Typen gegenüber recht empfindlich zu sein. Auch Ruffer & Willmore berichten über derartige üble Erfahrungen bei der Immunisierung von Pferden gegen ihren Bac. Tor I (Y-Typ) mittels intravenöser Injektion. Sie sahen hier Pferde oft ganz plötzlich unter dem Bilde der Anaphylaxie eingehen. Deshalb verzichteten sie auf diese Form der Immunisierung und nahmen diese nur noch mit intramuskulären Impfungen vor. Auch nach diesen reagierten die Pferde noch meist mit hohem Fieber, starker entzündlicher Schwellung an der Impfstelle, die bisweilen zur Eiterung führte, und mangelnder Freßlust; einmal trat blutiger Urin auf. Es ist also auch bei der Immunisierung von Pferden gegen die giftarmen Typen der Ruhrbacillen große Vorsicht geboten.

Schutzimpfung der Menschen.

Eine ganze Anzahl der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Immunisierungsverfahren sind auch zur Schutzimpfung von Menschen gegen Ruhr angewandt worden. Wie Shiga und Kruse sahen auch Rosenthal und Lucksch nach der subkutanen Injektion abgetöteter Shiga-Kruse-Bacillen, die ersterer an sich selbst, letzterer an Wärtern vornahm, so heftige lokale und allgemeine Erscheinungen auftreten, daß sie diese Methode für die Schutzimpfung des Menschen unbedingt verwerfen. Lüdke sah außerdem, daß diese Methode nicht einmal einen länger dauernden Impfschutz verleiht. Er hatte sich selbst durch eine subkutane Injektion abgetöteter Ruhrbacillen vom Shiga-Kruse-Typ immunisiert, erkrankte gleichwohl später, als er sich im Laboratorium beim Arbeiten mit lebenden Shiga-Kruse-Bacillen infiziert hatte, an Ruhr. Dagegen erzielte Lucksch mit der subkutanen Injektion großer Dosen (nach der Pfeiffer-Kolleschen Methode) von abgetöteten Y-Dysenteriebacillen günstige Resultate am Menschen. Er machte bei einer Ruhrepidemie in der Czernowitzer Irrenanstalt den Versuch, durch eine Schutzimpfung mittels abgetöteter Bacillen der Weiterverbreitung der Krankheit Ein-

halt zu tun. Die Schutzimpfung wurde auf der Männerseite der Anstalt durchgeführt und hatte den Erfolg, daß hier alsbald die Epidemie zum Stillstand kam, während auf der der Impfung nicht unterzogenen Frauenabteilung noch weitere Erkrankungen vorkamen. Dagegen schlugen Versuche von LUCKSCH, Menschen gegen Y-Ruhr mit Impfstoffen zu immunisieren, die er nach NEISSER-SHIGA und BRIEGER & MAYER oder durch Schütteln einer Kultur mit Rinderserum hergestellt hatte, gänzlich fehl. DICK berichtet über gute Erfolge, die er mit der aktiven Immunisierung nach WRIGHT in einer Irrenanstalt in Dunning erzielte; auch er sah nach den Impfungen bisweilen schwere lokale Erscheinungen sowie Fieber und Erbrechen.

In größerem Maßstabe hat SHIGA nach seiner Simultanmethode aktive Immunisierungen am Menschen vorgenommen. Es wurden nach diesen Impfungen nur geringe Reaktionen beobachtet.

In den Jahren 1898—1900 hat SHIGA auf diese Weise 10000 Japaner in Gegenden, in denen die Ruhr epidemisch wütete, behandelt. Der erzielte Impfschutz war bezüglich der Morbidität kein besonders großer, denn auch die so behandelten Personen erkrankten an Ruhr in gleicher Weise wie nicht geimpfte, jedoch will SHIGA bei seinen Schutzgeimpften eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität (in manchen Gegenden von 30—40 Proz. der Erkrankten auf 0 Proz.) konstatiert haben.

Auch während des russisch-japanischen Krieges hat SHIGA bei den japanischen Truppen seine Simultanmethode in verschiedenen Modifikationen angewandt. Zunächst spritzte er Ruhrserum + $^1/_2$ Oese abgetöteter Kultur und bei der zweiten Injektion nach 3—4 Tagen 1 Oese abgetöteter Kultur ohne Serum; später zunächst Kultur und Serum zu gleichen Teilen (nähere Angaben fehlen hier) und als zweite Dosis 80 Teile Kultur und 20 Teile Serum. Diese Injektionen lösten nur leichte Reaktionen aus. Ebenso rühmt ROSENTHAL der SHIGAschen Simultanmethode nach, daß sie bei geringer Reaktion einen guten Erfolg gebe. Einmalige Injektion hatte ein Ansteigen des Agglutinationswertes des Serums von 1:40 auf 1:300 zur Folge.

DOPTER hatte, wie erwähnt, nach der BESREDKAschen Methode sensibilisierte Ruhrbacillen zur Schutzimpfung von Menschen empfohlen. Von ihm ausgeführte praktische Versuche am Menschen scheinen ihn aber nicht voll befriedigt zu haben; er berichtet wenigstens in einer späteren Veröffentlichung, daß der erzielte Impfeffekt ein sehr verschiedener war.

SHIGA hat auch durch lange fortgesetzte Darreichung abgetöteter Ruhrkultur per os in verschiedenen Irrenanstalten, in denen jahraus, jahrein Dysenterie herrschte, Immunisierungen an Menschen versucht, wie er angibt, mit ermutigenden Erfolgen.

Serumtherapie.

Der Erste, der die Serumtherapie bei der Ruhr anwandte, war SHIGA. Er hat während einer schweren Ruhrepidemie in Japan, bei welcher ca. 22 Proz. aller Kranken starben, im Institut für Infektionskrankheiten in Tokio etwa 200 Ruhrkranke rein medikamentös, und daneben ohne besondere Auswahl 300 Patienten mittels Injektionen von Ruhrserum behandelt, das er von hoch gegen Ruhrbacillen immunisierten Pferden gewonnen hatte. Von diesem Serum schützten wenige Milligramm Meerschweinchen gegen die 5-fach tödliche Dosis lebender Ruhrbacillen. Auch KRUSE hat das Serum hoch gegen den

Ruhrbacillus immunisierter Esel und Pferde zu therapeutischen Zwecken benutzt. Von diesem Serum schützte $^1/_{80}$ mg Meerschweinchen gegen die einfach tödliche Dosis Ruhrkultur.

Außerordentlich gefördert wurde die Entwickelung der Serumtherapie bei der Ruhr durch die Entdeckung des Ruhrtoxins. Sie ermöglichte zunächst die Herstellung antitoxischer Sera, sodann aber auch den Nachweis (Todd, Lüdke, Klein), daß auch in den vermeintlich rein bakteriziden Seris, wie sie Shiga und Kruse mittels abgetöteter Ruhrbacillen gewonnen hatten, als sehr wertvolle, wenn nicht wertvollste (Kolle) Komponente ein recht hoher Gehalt an Antitoxinen vorhanden ist.

Shiga hatte bereits die Vermutung ausgesprochen, daß sein Serum auch Antitoxine enthielte. Kruse hielt dagegen zunächst sein Serum für rein bakterizid. Erst in späteren Arbeiten gibt er zu, daß sein Serum auch Antitoxine enthalte, die im Kaninchenversuch auch wirksam werden können, spricht ihnen aber jegliche Heilwirkung auf den menschlichen Ruhrprozeß ab. Ihm schließt sich Selter an. Auch Pfeiffer und seine Schüler Ungermann und Bessau erkennen zwar an, daß in dem Ruhrserum Antitoxin vorhanden ist, das in seiner Wirkung gegenüber dem löslichen (paretischen) Ruhrgift dem Gesetze der Multipla folgt, halten aber auch seine Wirksamkeit gegenüber der menschlichen Ruhr für nicht erwiesen, schieben vielmehr die Heilwirkung des Ruhrserums ausschließlich auf Rechnung der antiinfektiösen Eigenschaften des Serums.

Im Gegensatz hierzu sehen Kraus & Dörr sowie Kolle, Heller & de Mestral den Hauptwert des Ruhrheilserums in seinem Gehalt an Antitoxinen, hauptsächlich auch wegen der prompten Wirkung des Serums auf die schweren nervösen Symptome, die ja eine ständige Begleiterscheinung gerade der Shiga-Kruse-Dysenterie sind. Die antiendotoxische bzw. antiinfektiöse Wirkung des Serums erkennen sie dabei vollkommen an, schreiben ihr aber doch nur eine geringere Bedeutung zu, da sie im Tierversuch erst bei Anwendung recht großer Serumdosen deutlich erkennbar wird und nicht dem Gesetze der Multipla folgt. Auch Lüdke erkennt die Wirksamkeit eines Antitoxins im Ruhrserum an, während ihm die eines Antiendotoxins noch nicht erwiesen erscheint. Bedeutungsvoller als alle experimentellen Versuche an Tieren, die die Frage nach dem eigentlichen Wesen des Ruhrserums noch keineswegs haben lösen können, sind ihm die therapeutischen Erfolge, welche die nach den verschiedenen Methoden hergestellten Ruhrheilsera gehabt haben.

Außer der von Kruse und Shiga angewandten Methode der Immunisierung von Pferden mittels abgetöteter Ruhrbacillen sind zur Gewinnung von Shiga-Kruse-Heilserum noch folgende Verfahren angewandt worden: Todd, Rosenthal, Kraus & Dörr, Klein, Skschivan & Stephansky und Moses immunisierten Pferde mit Bouillonkulturfiltraten, während Gabritschewski, Vaillard & Dopter sowie Kolle, Heller & de Mestral in dem Bestreben, ein sowohl bakterizid wie auch antitoxisch wirkendes Serum zu erzielen, abwechselnd mit abgetöteter Agarkultur und Bouillonkulturfiltraten immunisierten. Aber auch die Injektion anfangs abgetöteter, später lebender Kultur, die zunächst subkutan, im weiteren Verlauf der Immunisierung intravenös verimpft wurde, gab Kolle, wie er gemeinsam mit Krumbein & Schürmann berichtet, gute Heilsera.

Kraus & Dörr empfehlen, bei der Immunisierung von Pferden mit Toxin im Beginn der Behandlung, sowie nach längerer Pause zu Beginn jeder neuen Immunisierungsetappe den Tieren einen Tag vor der Toxininjektion 80—100 ccm antitoxischen Ruhrserums subkutan zu geben, um zu starke Reaktionen und andere unangenehme Zufälle zu vermeiden.

Die nach diesen verschiedenen Methoden erzielten Sera sind nach den Untersuchungen von Rosenthal, Klein, Lüdke, Kolle und Heller im großen und ganzen gleichwertig, sie zeigen einen hohen Antitoxingehalt, sind bakterizid und agglutinieren den Shiga-Kruse-Bacillus hoch. Auch beim Ruhrkranken, sofern der Krankheitsprozeß durch den Shiga-Kruse-Bacillus veranlaßt ist, äußert sich nach den übereinstimmenden Berichten aller Beobachter die Wirkung der auf so verschiedenen Wegen gewonnenen Sera in durchaus gleicher Weise: Schon wenige Stunden nach der Injektion schwinden die nervösen Beschwerden sowie die allgemeine Prostration und machen einer oft ganz auffallenden Euphorie und auch objektiv wahrnehmbarem Besserbefinden Platz, innerhalb der ersten 24 Stunden lassen gewöhnlich auch die Leibschmerzen und der quälende Tenesmus nach, Blut und Schleim verschwinden aus den Stühlen und die Zahl der letzteren geht in ganz auffallender Weise herab, gleichzeitig nehmen die Entleerungen wieder fäkulenten Charakter an, so daß 2—5 Tage (je nach der Schwere des Falles) nach der Seruminjektion der Stuhl der Patienten wieder normal wird, eine Besserung, wie sie bei rein medikamentöser Behandlung der Ruhr niemals beobachtet wird.

Als Heildosis wurden in leichten Fällen in der Regel 20—30 ccm gegeben, bei Schwerkranken indessen auch 80—100 ccm, nötigenfalls in wiederholten Gaben; stets wurden die Injektionen gut vertragen.

Gute Erfolge mit den verschiedenen Seris hatten außer den Herstellern der Sera selbst Lüdke mit dem von Kruse hergestellten Serum, Birt mit Serum von Todd, Korentschewski, Barykin, Kanel, Auché & Campana mit Serum von Rosenthal; Gabritschewski, Rosculet, Karlinski, Rudnik, Negri & Pane, Irimescu, Dragosch, Jehle & Escherich und Laptesch mit dem von Kraus & Dörr bereiteten Serum und Auché & Campana, Maille und eine große Anzahl französischer Aerzte (Sammelforschung von Vaillard & Dopter) mit dem von Vaillard & Dopter gewonnenen Serum, Fischer mit Höchster Ruhrserum (Schottelius) sowie Zacharias Bey mit dem Serum von Ruffer & Willmore. Ohne Angabe der Herkunft des von ihnen benutzten Serums berichten ferner über gute Erfolge mit der Serumtherapie bei Shiga-Kruse-Dysenterie Ziemann und Kostenko. Die Mortalität bei den mit Heilserum behandelten Kranken betrug 2—5 Proz. gegenüber 10—50 Proz. bei rein medikamentöser Behandlung. Laptesch sah bei frühzeitiger Anwendung großer Dosen (20—40 ccm) antitoxischen Ruhrserums die Mortalität seiner Shiga-Kruse-Ruhrkranken von 10—15 Proz. auf 0,5 Proz. herabgehen. Zacharias Bey erwähnt, daß die Dysenteriemortalität in El Tor in der Kampagne 1911—1912 die Ziffer 183 von 228 Ruhrkranken erreicht habe, weil kein Ruhrserum zur Verfügung stand. Die nunmehr an vielen tausend Ruhrkranken erzielten günstigen Resultate stellen das Dysenterieheilserum als vollwertig dem Diphtherieheilserum an die Seite und lassen es wünschenswert erscheinen, daß auch das Dysenterieserum überall dem praktischen Arzt zugänglich gemacht wird; dies um so mehr, als

nach seiner Einspritzung nur äußerst selten und dann nur leichte und schnell vorübergehende Nebenerscheinungen, wie Erytheme, Urticaria und schmerzhafte, zum Teil mit Fieber einhergehende Gelenkschwellungen (Rosenthal, Lüdke, Barykin, Dragosch und Dopter) beobachtet worden sind. Dopter empfiehlt, zur Vermeidung dieser unangenehmen Erscheinungen dem Patienten täglich 2—4 g Chlorkalzium zu verabreichen. Auch zur prophylaktischen Einspritzung bei Gesunden in der Umgebung von Ruhrkranken ist das Serum benutzt worden. So hat Rosculet von 36 gesunden Bewohnern von Ruhrhäusern 18 geimpft; diese blieben sämtlich gesund, während von den 18 Nichtgeimpften 14 an Ruhr erkrankten. Auch Kruse hat sein Serum prophylaktisch angewandt mit dem Erfolge, daß von 10 mit je 2 ccm Serum Geimpften nur einer 3 Tage nach der Impfung an Dysenterie erkrankte. Kruse will jetzt 5 ccm als prophylaktische Dosis geben. Ebenso hat Dopter sein Serum mit Erfolg zur prophylaktischen Impfung verwandt und empfiehlt diese da, wo es sich darum handelt, der Infektion unmittelbar ausgesetzte Menschen schnell zu schützen. Der Impfschutz hält aber nur 10—12 Tage vor. Lüdke warnt indessen vor diesen prophylaktischen Impfungen, da er in einem Falle sah, daß ein Mann, der 14 Tage nach einer prophylaktischen Seruminjektion doch noch an Ruhr erkrankte, auf eine erneute Seruminjektion unter starken Temperaturanstieg ein kolossal ausgebreitetes Erythem mit sehr schmerzhafter Schwellung der Haut bekam.

Die Wirkung des Shiga-Kruse-Serums ist eine streng spezifische, d. h. auf Shiga-Kruse-Kranke beschränkte. Zwar will Kruse mit seinem Serum auch bei „Pseudodysenterie" verschiedentlich Erfolg gehabt haben, und auch Vaillard & Dopter wollen mit ihrem Serum bei Flexner-Ruhrkranken gute Resultate erzielt haben; doch geben die letzteren selbst an, daß die Wirkung ihres Serums bei den Flexner-Dysenteriekranken in der Irrenanstalt Maréville eine ausgesprochen geringere war (Herabsetzung der Mortalität von 22 Proz. nur auf 12 Proz.) als bei Shiga-Kruse-Dysenteriekranken (Herabsetzung der Mortalität von 20—50 Proz. bis auf 5 Proz.), so daß hier die Vermutung vollkommen gerechtfertigt erscheint, daß schon die Injektion des Pferdeserums als solche auf den Flexner-Ruhrprozeß günstig gewirkt hat. Auch Auché & Campana heben ausdrücklich hervor, daß das Ruhrserum von Vaillard & Dopter bei Flexner-Dysenterie auffallend weniger Erfolg hatte als bei Shiga-Kruse-Dysenterie. Ebenso wurde im Wiener Garnisonlazarett und der Wiener Kinderklinik (Knöpfelmacher) die Beobachtung gemacht, daß das Kraus-Dörrsche Heilserum bei Flexner-Dysenterie gar keine Wirkung erkennen ließ, und Ruffer & Willmore konnten bei ihren Y-(Tor I)-Ruhrkranken keine Wirkung des Shiga-Kruse-Ruhrserums feststellen. Im Tierversuch versagt das Shiga-Kruse-Serum gegenüber der Flexner-Infektion gänzlich (Pfeiffer & Ungermann).

Flexner-Heilserum ist von Gay durch Immunisierung von Pferden mittels Flexner-Bacillen hergestellt worden, die durch Trikresol abgetötet waren. Während Gay selbst und M. Wollstein bei Kindern mit dem Serum gute Erfolge erzielt haben wollen, sah Escherich keine so günstigen Resultate bei seiner Anwendung. Ueber ein aus dem Wiener serumtherapeutischen Institut stammendes Flexner-Heilserum berichtet Gioseffi. Er empfiehlt es zur Anwendung bei Flexner-Dysenterie.

Ruffer & Willmore haben mit ihrem als Tor I bezeichneten Ruhrstamm (Y-Typ) ein Heilserum hergestellt, mit welchem sie bei ihren Y-Ruhrkranken ausgezeichnete Erfolge hatten. Sie immunisierten zu diesem Zweck zwei Pferde mittels intramuskulärer Injektionen von Gemischen aus 10 verschiedenen El Tor-Stämmen. Ein anderes Pferd behandelten sie zunächst mit Kulturaufschwemmungen von El Tor-Bacillen vor, die sie nach ihrer oben geschilderten Methode mit Pepsin und Salzsäure verdaut und hinterher mit Natronlauge neutralisiert hatten. Das Pferd vertrug so die intramuskuläre Injektion von 15 ganzen 48-stündigen Agarkulturen, 30 Tage später 30 Agarkulturen El Tor I. Sein Serum schützte dann schon in Mengen von 2 ccm Kaninchen gegen die 4-fache tödliche Dosis lebender Kultur. Es wurde dann mit 8 lebenden Kulturen El Tor I weiter behandelt; danach schützte 1 ccm seines Serums Kaninchen gegen die 6-fache tödliche Dosis lebender Kultur.

Von der Beobachtung ausgehend, daß in vielen Gegenden mehrere Formen der Dysenterie nebeneinander vorkommen, fordern Eisenberg und Zahorsky die Herstellung polyvalenter Dysenteriesera. Ein solches Serum ist von Coyne & Auché durch Immunisierung von Pferden mit je einem Shiga-Kruse- und Flexner-Stamm gewonnen und mit gutem Erfolg sowohl im Tierversuch als auch bei 2 Fällen von Shiga-Kruse- und 11 Fällen von Flexner-Ruhr angewandt worden. Sehr eingehend hat Shiga die Frage nach der Herstellung polyvalenter Dysenteriesera geprüft und gefunden, daß eine Mischung zweier polyvalenter Sera, von denen das eine durch Immunisierung von Pferden mit je einem Shiga-Kruse- und Flexner-Stamm, das andere in gleicher Weise mit je einem Shiga-Kruse- und Y-Stamm gewonnen ist, gegen jede Form der bacillären Dysenterie prompte Heilwirkung entfaltet.

Ruffer & Willmore immunisierten 2 Pferde mit Gemischen aus 5 Stämmen Shiga-Kruse, 8 Stämmen El Tor I, 5 Stämmen Pseudodysenterie D (Kruse), 4 Stämmen Flexner- und 2 Stämmen nicht näher definierter Dysenteriebacillen. Die zu den Gemischen gefügten Mengen der einzelnen Stämme standen im umgekehrten Verhältnis zu ihrer Virulenz. Die Gemische wurden bei 56° abgetötet und subkutan oder intramuskulär injiziert. Das so erhaltene polyvalente Serum agglutinierte alle zur Immunisierung verwandten Bacillentypen gut, wenn auch verschieden stark. Im therapeutischen Versuch an ruhrkranken Menschen erwies es sich gegen alle Dysenterieformen (mit Ausnahme der Amöbenenteritis) als sehr wirksam. Die Mortalität der bacillären Dysenterie sank bei seiner Anwendung von 64,49 Proz. auf 9,7 Proz.

Shiga empfiehlt, bei der Herstellung polyvalenter Sera nicht jedesmal Kulturen beider Bacillentypen gemischt einzuspritzen, sondern abwechselnd den einen und dann den anderen Stamm, da bei letzterem Modus die Antikörperbildung weit energischer vor sich geht als bei ersterem.

In der Annahme, daß mit der Dysenterie stets eine Mischinfektion mit Bact. coli einhergehe, empfiehlt Yoshida ein sowohl gegen Dysenteriebacillen als auch gegen Bact. coli wirksames polyvalentes Serum anzuwenden. Er hat auch ein solches Serum hergestellt, bisher aber nicht über seine Anwendung berichtet.

Die Auswertung ihres Serums nehmen Kraus & Dörr an Kaninchen vor, indem sie 800—1000 g schweren Tieren in die eine Ohrvene die 4-fach tödliche Dosis ihres Ruhrtoxins und gleichzeitig

in eine Vene des anderen Ohrs fallende Mengen des zu prüfenden Serums geben. Nur solche Sera wollen sie zur Behandlung menschlicher Dysenterie zulassen, welche noch in Dosen von höchstens 0,1 ccm die Tiere schützen. Die Prüfung mittelst der Mischmethode sowie die an Mäusen verwerfen sie ganz entschieden aus den S. 957 mitgeteilten Gründen.

Vaillard & Dopter sowie Kolle und seine Mitarbeiter prüfen ihr Serum an weißen Mäusen, da sie bei diesen Tieren erheblich gleichmäßigere und zuverlässigere Resultate erhalten haben als bei Kaninchen. Sie bedienen sich zur Prüfung der Mischmethode und spritzen ein Gemisch der 4-fachen tödlichen Toxindosis nebst fallenden Serummengen ihren Versuchstieren intraperitoneal ein.

Schottelius fand dagegen die an weißen Mäusen gewonnenen Resultate nicht genügend zuverlässig und bediente sich 2000 g schwerer Kaninchen zur Prüfung, denen er Gemische der 4-fachen tödlichen Toxindosis und fallender Serummengen, die er behufs Bindung des Toxins und Antitoxins $1/2$ Stunde bei 37 ^{0} C gehalten hat, intravenös einspritzte. Die getrennte Injektion von Toxin und Serum von Kraus & Dörr verwirft er, weil seiner Ansicht nach die individuelle Empfindlichkeit der Kaninchen bei dieser Methode einen störenden Einfluß auf den Ausfall des Versuchs ausübt, und dadurch die Versuchsergebnisse unzuverlässig werden, was bei der Mischmethode nicht der Fall ist. Auch Moses prüfte seine antitoxischen Sera an Kaninchen, da ihm Mäuse zu ungleichmäßige Resultate gaben. Er spritzte Gift und Serum intravenös (in die Vena saphena). Einige seiner von Pferden gewonnenen Sera neutralisierten die 4-fach tödliche Giftmenge noch in Dosen von 0,005 g.

Meerschweinchen sind nach dem Urteil aller Autoren, die sich mit dieser Frage befaßt haben, ungeeignet zur Auswertung der Dysenteriesera, weil sie sich so außerordentlich verschieden gegenüber dem Dysenterietoxin verhalten. Baecher & Laub sprechen deshalb auch den an Meerschweinchen gewonnenen Resultaten von Pfeiffer & Ungermann jeglichen Wert ab.

Epidemiologie.

Die Ruhr ist eine spezifische Krankheit des Menschen. Sie befällt gleichmäßig alle Rassen des Menschengeschlechts und alle Altersklassen (Hirsch, Kruse). Ihre Verbreitung geschieht in erster Linie durch Kontakt, d. h. durch die direkte Uebertragung der Krankheitskeime von Kranken auf den Gesunden (Bornträger, Richter, Springfeld, Shiga, Bahr, Haenisch, Hillebrecht und viele andere). Die Aufnahme der Ruhrbacillen seitens des Gesunden erfolgt dabei wohl ausnahmslos per os und in der Mehrzahl der Fälle vermittelst der infizierten Hand. Wie Simon treffend bemerkt, handelt es sich bei der Ruhrinfektion im wahrsten Sinne des Wortes um eine „orale Kotinfektion". Die enorme Menge von Krankheitskeimen, die der Ruhrkranke in seinen Faeces ausscheidet, gefährdet in erster Linie seine nächste Umgebung, seinen Pfleger und seine Angehörigen. Durch infizierte Gebrauchsgegenstände, Wäsche und Kleidungsstücke, Betten, Geschirr, Handwerkszeug, Türklinken u. a., können die Krankheitskeime auch auf die weitere Umgebung des Kranken übertragen werden. Ob allerdings durch derart infizierte Sachen Ruhrbacillen in

infektionsfähigem Zustande über weite Strecken hin verschleppt werden können, wie es Widal & Martin in einem Falle anzunehmen geneigt sind, darf man bei der großen Hinfälligkeit der Ruhrbacillen füglich bezweifeln; näher liegt es, bei solchen unerklärt gebliebenen Infektionen anzunehmen, daß nicht erkannte Infektionsträger hier die Infektion vermittelt haben.

Nicht weniger gefährlich als die an einer ausgesprochenen Ruhr Leidenden sind nämlich Leicht-, Atypisch- und Chronisch-Kranke. Es ist ja eine bei fast allen Infektionskrankheiten nachgewiesene Tatsache, daß im Verlauf von Epidemien neben kranken Individuen, bei welchen die Krankheitssymptome keinen Zweifel an der Natur ihrer Krankheit aufkommen lassen, Personen vorkommen, die wohl das eine oder andere Symptom der betreffenden Krankheit aufweisen, andere indessen vermissen lassen, oder ein so atypisches, leichtes Krankheitsbild bieten, daß es geradezu unmöglich wird, aus dem klinischen Bilde allein eine Diagnose zu stellen. So verläuft auch die bacilläre Dysenterie nicht selten in außerordentlich leichter Form, unter dem Bilde einer mäßigen Diarrhöe (Blackham), einer leichten Kolik, so daß der unbefangene Beobachter ohne bakteriologische Untersuchung nicht leicht eine Ruhr diagnostizieren wird; ja sehr häufig fühlen sich die Patienten dabei so wenig krank, daß sie gar nicht den Arzt konsultieren. Da aber auch derartig Leichtkranke in ihren schleimhaltigen Faeces Unmengen von Ruhrbacillen ausscheiden, so erhellt ohne weiteres, eine wie große Gefahr gerade sie für ihre Umgebung darstellen, um so mehr, als solche Individuen keine Vorsichtsmaßregeln beobachten, da sie gar nicht auf den Gedanken kommen, daß sie an einer ansteckenden Krankheit leiden und selbst, wenn der Arzt ihre leichte Krankheit als Ruhr erkennt, erfahrungsgemäß sehr schwer davon zu überzeugen sind. Bisweilen ist beobachtet worden, daß gegen Ende einer Epidemie derartig leichte Fälle häufiger sind (Leiner, Jehle). Besonders in der kühleren Jahreszeit verläuft die Ruhr gern unter so leichten Symptomen, so daß Shiga und Riss geradezu von der „Winterdiarrhöe" als einer besonderen Form der Ruhr sprechen. Sie, wie auch Springfeld, nehmen auf Grund vielfacher Beobachtungen an, daß durch solche leichten Fälle die Ruhr über den Winter hinweggebracht wird; mehrfach konnten sie in Gegenden, in welchen die Ruhr Jahr für Jahr auftrat, feststellen, daß in manchen Familien während des Winters im Verlaufe von Wochen und Monaten nach und nach mehrere Familienmitglieder an Durchfällen mit und ohne Kolikschmerzen gelitten hatten. Daß die Ruhr keineswegs, wie oft angenommen wird, eine an die warme Jahreszeit gebundene Krankheit ist, beweisen auch einige Ruhrepidemien, die mitten im Winter zur Beobachtung kamen (Zinsser, O. Mayer).

Besonders gern verläuft die Ruhr bei Kindern in atypischer Form unter dem Bilde einer einfachen Sommerdiarrhöe, wie die Untersuchungen von Jehle & Charleton, Strong, Flexner und seinen Schülern sowie Weaver & Tunicliff gelehrt haben. Dies gilt nicht nur von den durch die giftarmen Ruhrbacillen (Jehle, Leiner, Hennon, Manicatide), sondern auch von den durch den Shiga-Kruseschen Bacillus hervorgerufenen Kinderdysenterien (Wollstein, Jehle, Duval & Basset, Hastings, La Fetra & Howland, Rotch, Manicatide). Den letztgenannten Typus wollen Duval &

Basset so häufig bei diarrhöekranken Kindern gefunden haben, daß sie ebenso wie Boot ihn geradezu als Erreger der Sommerdiarrhöe der Kinder bezeichnen.

Hier handelt es sich indessen wohl um einen diagnostischen Irrtum der genannten Autoren. Sieht man sich ihre Krankengeschichten an, so erkennt man ohne weiteres, daß sämtliche Fälle, in welchen Dysenteriebacillen nachgewiesen werden konnten, regelmäßig auch wichtige für Dysenterie typische Symptome aufwiesen, wie schleimige oder schleimig-blutige Stühle oder, soweit die Fälle zur Sektion kamen, diphtherische oder geschwürige Veränderungen der Darmschleimhaut. Mit Recht betonen deshalb im Gegensatz zu Duval & Basset Martha Wollstein, Schwarz, Collins, Jehle, Morgan, Morgan & Ledingham und Manicatide, daß man einen Unterschied zwischen der „Dysenterie der Kinder" und der „einfachen Sommerdiarrhöe" machen müsse, bei welch letzterer es ihnen nie gelungen ist, Dysenteriebacillen nachzuweisen, während dies bei ersterer fast stets gelingt. Pease & Shaw heben ausdrücklich hervor, daß bei den von ihnen beobachteten Fällen von Kinderdiarrhöe, die durch den Flexner-Bacillus hervorgerufen war, stets ein Zusammenhang mit Dysenterieepidemien festzustellen war.

Davon, daß in der Tat bei dysenteriekranken Kindern die Beimengung von Schleim zu den Faeces nur gering oder von sehr kurzer Dauer sein kann, so daß sie nur bei aufmerksamer Untersuchung der Entleerungen festgestellt werden kann, konnte sich Verf. mehrfach bei Y-Dysenterien überzeugen. Man kann daher Kruse und Knöpfelmacher nur zustimmen, wenn sie sagen, daß jede follikuläre Enteritis bei Kindern wenigstens den Verdacht auf Ruhr wachrufen müßte.

Wie häufig noch die leichten und atypischen Ruhrerkrankungen sind, und wie sehr sie sich der lediglich klinischen Diagnose entziehen, zeigen die interessanten Untersuchungen, die Loewenthal an dem Untersuchungsmaterial des städtischen Untersuchungsamtes in Berlin anstellte. Während im ganzen Jahre 1911 in Berlin nur 5 Ruhrerkrankungen polizeilich gemeldet wurden, stellte Loewenthal unter 628 Blutproben, die dem Amte aus den verschiedensten Anlässen zur Untersuchung zugingen, 130 fest, die eine ausgesprochen positive, und etwa ebenso viele, die eine stark angedeutete Agglutinationsreaktion gegenüber Y-Bacillen ergaben. Bei einer ganzen Reihe der betreffenden Personen konnte er nachträglich auch die Y-Bacillen in den Faeces nachweisen.

In gleicher Weise wie die Leichtkranken können auch gesunde Bacillenträger und Dauerausscheider zur Verbreitung der Ruhr beitragen, da auch diese es an der nötigen Vorsicht fehlen lassen, weil sie nicht ahnen, welche Gefahr ihrer Umgebung von ihrer Seite droht.

Daß auch bei der Dysenterie sogenannte gesunde Bacillenträger vorkommen, d. h. Individuen, die Ruhrbacillen aufgenommen haben und, ohne selbst auch nur geringfügig zu erkranken oder anatomische Darmläsionen aufzuweisen, in ihren Faeces wieder ausscheiden, ist durch eine ganze Reihe einwandfreier Beobachtungen erwiesen worden. Conradi fand in der Umgegend von Metz während einer dort herrschenden Shiga-Kruse-Epidemie bei 5 ganz gesunden Kindern Shiga-Kruse-Bacillen, ebenso Collins bei 2 Kindern, die angeblich nie an ruhrartigen Erkrankungen gelitten hatten, je einmal Flexner- und Y-Bacillen; auch Duval & Basset berichten, daß sie 2mal in den Stühlen von Gesunden, und Ford, daß er häufig in den Leichen von nicht an Ruhr Verstorbenen Ruhrbacillen nachgewiesen hätte.

Ganz besonders beweiskräftig sind aber die Beobachtungen, die bei Gelegenheit der großen Militärepidemie in Hagenau, Fürth (O.

Mayer) und Metz (Boehnke) gemacht wurden, weil hier der Befund von Y- bzw. (in Metz) Shiga-Kruse-Bacillen bei Soldaten erhoben wurde, deren tadelloser Gesundheitszustand durch eine bereits mehrere Wochen lang durchgeführte strenge ärztliche Kontrolle bestätigt wurde.

Die beiden erstgenannten Epidemien (in der Beschreibung der Metzer Epidemie finden sich in dieser Hinsicht keine näheren zeitlichen Angaben) sind auch dadurch besonders interessant, daß sie zeigten, daß gerade gegen das Ende von Ruhrepidemien die Zahl der gesunden Bacillenträger eine ganz außerordentliche Höhe erreichen kann. In Hagenau wurden neben 232 Erkrankten 139 gesunde Bacillenträger, in Fürth neben 53 Erkrankten 22 gesunde Bacillenträger und in Metz neben 78 Kranken 25 gesunde Bacillenträger festgestellt. Wenn auch im allgemeinen die Ausscheidung der Ruhrbacillen bei den gesunden Bacillenträgern nur von kurzer Dauer ist, so fand Mayer sie doch bei 2 seiner Träger 4 Wochen lang, und Simon berichtet auf Grund der von ihm ausgeführten Nachuntersuchungen an 84 ehemaligen gesunden Bacillenträgern der Hagenauer Epidemie, daß 13 von diesen die Ruhrbacillen noch 137 bis 404 Tage nach der ersten Feststellung ausschieden, also Dauerausscheider wurden.

Die Agglutinationskraft des Blutserums der gesunden Bacillenträger war in mehreren Fällen erhöht; in Hagenau wurde einmal ein Titer von 1:300, in Fürth ein solcher von 1:200 beobachtet. Wir haben bei den Dysenteriebacillenträgern ganz ähnliche Verhältnisse wie bei Typhusbacillenträgern, bei denen ebenfalls eine Erhöhung des Agglutinationsvermögens ihres Blutserums gefunden wird, auch wenn sie nicht das geringste Krankheitssymptom geboten haben. Einer der von Mayer gefundenen Bacillenträger erkrankte übrigens noch 9 Tage nach seiner Feststellung an einer typischen Ruhr.

Brückner hat die Tatsache, daß die Ausscheidung von Ruhrbacillen durch Gesunde ohne jegliche Läsion des Darms erfolgen kann, auch durch einen Sektionsbefund bestätigen können. Er fand bei einer Y-Bacillenträgerin, die er bereits mehrere Monate vor dem Tode als solche in Beobachtung hatte, und die niemals an Ruhr gelitten haben wollte, bei der Sektion Y-Ruhrbacillen in den kleinen Gallengängen der Leber, während im Darm weder Ruhrgeschwüre noch Narben von solchen vorhanden waren.

Epidemiologisch noch wichtiger als diese eben erwähnten gesunden Bacillenträger sind die Ruhrbacillen-Dauerausscheider. Mit dem Eintritt der klinischen Genesung hört nämlich bei der Ruhr ebensowenig wie beim Typhus die Ausscheidung der Krankheitserreger immer auf. Vielmehr erstreckt sich diese häufig noch wochenlang in die Rekonvaleszenz hinein und ein gewisser Prozentsatz der erkrankt Gewesenen scheidet noch monate- und jahrelang Ruhrbacillen aus. Allerdings scheint es sich nach den bis jetzt vorliegenden Nachrichten bei dieser Dauerausscheidung seltener um eine regelmäßige Ausscheidung bei vollkommenem Wohlbefinden zu handeln, sondern häufiger um eine in mehr oder weniger unregelmäßigen Intervallen bei Gelegenheit leichter Rezidive auftretende Ausscheidung bei chronisch-ruhrkranken Individuen. Gerade diese leichten Rückfälle werden aber deshalb besonders gefährlich, weil sie meist nicht beachtet, noch viel weniger aber als Ruhranfälle gewürdigt werden. So kommt es

denn, daß jeder dieser Dauerausscheider unter günstigen Bedingungen ein neues Ansteckungszentrum bilden kann (Negri & Pane).

Ueber eine ganze Reihe von solchen Dauerausscheidern finden sich Nachrichten in der Literatur. So wird in dem Bericht des preußischen Kriegsministeriums über die Döberitzer Epidemie erwähnt, daß ein bei dieser Epidemie an Ruhr erkrankter Soldat während eines Erholungsurlaubes in seiner Heimat an einem leichten Rezidiv erkrankte und zur Entstehung einer kleinen Ruhrepidemie Veranlassung gegeben hat.

Pfuhl teilt an anderer Stelle desselben Berichtes mit, daß er auch bei drei Soldaten, die in China Ruhr durchgemacht hatten, nach ihrer Rückkehr nach Deutschland noch 1 Jahr nach ihrer Erkrankung Ruhrbacillen nachweisen konnte. Ebenso hat er bei Morgenroth, der in China 2mal Ruhr durchgemacht hatte und nach seiner Rückkehr nach Deutschland zeitweise an Durchfall litt, Flexner-Bacillen im Stuhl gefunden.

Eckert fand in China mehrfach bei Leuten, die Ruhr überstanden hatten, noch monatelang nach dem Abklingen der klinischen Erscheinungen Ruhrbacillen in den Faeces. Bei einem Chinakrieger stellte er noch 9 Monate nach Ablauf der Krankheit Ruhrbacillen vom Typus Flexner fest. Der Mann bekam bald darauf ein Rezidiv.

Lentz fand in Saarbrücken bei einem Soldaten, der bereits während der Rekonvaleszenz nach einer Y-Dysenterie noch 5 Wochen nach klinischer Genesung Ruhrbacillen ausgeschieden hatte, 5 Monate, nachdem die Ausscheidung sistiert hatte, wiederum Ruhrbacillen im Stuhl, als der Betreffende an einem ganz leichten Rezidiv litt, das sich in geringem schmerzhaftem Ziehen in der Gegend des Colon descendens und in häufigerem dünnbreiigem Stuhlgang, dem etwas Schleim beigemengt war, äußerte. Bei einem anderen Soldaten desselben Regiments, der 1 Jahr zuvor Ruhr durchgemacht, dann aber kurz vor Ausbruch der neuen Epidemie mehrere Tage lang an Schmerzen in der linken Bauchseite und Durchfall gelitten hatte, konnte Lentz, als er ihn $1^1/_2$ Monate später in anfallsfreier Zeit untersuchte, in den Faeces noch reichliche Schleimbeimengungen, aber keine Ruhrbacillen, im Blutserum jedoch eine Agglutinationsreaktion von 1 : 100 gegenüber Y-Bacillen, nachweisen und glaubt daraus den Schluß ziehen zu dürfen, daß jener Durchfall ein Ruhrrezidiv gewesen sei und zu dem Ausbruch der neuen Ruhrepidemie Veranlassung gegeben habe.

Kruse wies bei einer Frau Ruhrbacillen nach, die 2 Jahre zuvor an Ruhr gelitten hatte und seitdem mehrmals an Rückfällen erkrankt war; ebenso bei einem Husaren, der 1905 Ruhr durchgemacht hatte (Kruse spricht ohne nähere Bezeichnung des Typus von Pseudodysenterie, nach mündlicher Mitteilung handelte es sich um seinen Typus A). Krankheitserscheinungen bot der Husar nicht.

Negri & Pane sahen einen 65 Jahre alten Bauer, der im November 1905 an Dysenterie gelitten hatte und seitdem häufig über Leibschmerzen und Durchfälle klagte; im November 1906 konnten sie in seinen Faeces Shiga-Krusesche Bacillen nachweisen, während sein Blutserum diesen Typ noch in der Verdünnung 1 : 300 agglutinierte.

Lucksch berichtet, daß von den von ihm beobachteten Ruhrkranken, 54 Geisteskranken, die an Y-Dysenterie litten, die Hälfte chronische Dysenterie behielten. Diese Chronischkranken bekamen oft noch nach Wochen und Monaten Rezidive und steckten dann gesunde Saalgenossen an. Einige der Chronischkranken starben noch in späteren Monaten an Marasmus.

Hillebrecht und Bofinger beobachteten bei den in Südwestafrika an Ruhr erkrankt gewesenen Soldaten häufig noch wochen- und monatelang dauernde Neigung zu Durchfällen mit Schleim- und Blutbeimengungen in den Faeces. Bofinger vermutet, daß in diesen Schleimfaeces Ruhrbacillen enthalten gewesen sind.

Eine Bestätigung erfährt diese Ansicht durch eine Beobachtung von Küster, der bei einem früheren Deutsch-Südwestafrika-Krieger, der 1905 in Afrika Dysenterie durchgemacht hatte, 1908, also noch 3 Jahre später, Dysenteriebacillen vom Typus Shiga-Kruse nachweisen konnte. Der Mann hatte seit seiner Dysenterieerkrankung häufig an Durchfällen mit schleimig-blutigen Entleerungen gelitten, die ohne äußere Veranlassung auftraten und oft nur einen Tag andauerten. Erst nach mehrfacher Untersuchung gelang der Nachweis der Ruhrbacillen in den Faeces des Patienten, dessen Serum die Shiga-Kruse-Bacillen in der Verdünnung 1:500 agglutinierte. Bei einer rektoskopischen

Untersuchung zeigten sich auf der Mastdarmschleimhaut des Patienten polypöse, leicht blutende und oberflächlich ulzerierende Wucherungen.

Wie KÜSTER fand HAWKINS bei einem Manne, der seit 4 Jahren an chronischer Ruhr litt, mittels des Rektoskops Mastdarmgeschwüre und konnte in dem Abstrich von einem solchen Flexner-Bacillen nachweisen.

Ferner hat HEUSER bei der systematischen Untersuchung aller Insassen der Irrenanstalt in Städtel-Leubus, in der mehrfach Ruhrepidemien geherrscht hatten, in den anscheinend ganz normalen und keinen Schleim enthaltenden Faeces von 3 Geisteskranken Ruhrbacillen vom Typus Y nachweisen können. Sie hatten in letzter Zeit weder an Ruhr noch an verdächtigen Durchfällen gelitten.

In derselben Anstalt sind, wie HAGEMANN mitteilt, später noch 15 Bacillenträger festgestellt worden. Diese haben durch zum Teil sehr große Unsauberkeit (Kotschmieren) eine große Zahl von Infektionen veranlaßt, wie hier bei den übersichtlichen Verhältnissen der Irrenanstalt mit absoluter Sicherheit nachgewiesen werden konnte.

Ebenso berichten KUHN, GILDEMEISTER & WOITHE über mehrfache Ruhrausbrüche in einer Privatirrenanstalt, die sie einwandfrei auf Ruhrbacillenträger zurückführen konnten, die sie unter den Geisteskranken fanden.

Ob dagegen die Annahme von KONRICH, daß die von ihm beobachtete Ruhrepidemie in Triptis und Umgegend durch einen Bacillenträger hervorgerufen war, einen Dragoner, der in Südwestafrika $^1/_2$ Jahr zuvor an Ruhr erkrankt war, zu Recht besteht, ist leider nicht mit Sicherheit erwiesen. Das bei dem vermeintlichen Bacillenträger gefundene Stäbchen weicht in wichtigen kulturellen Eigenschaften von dem Shiga-Kruse-Bacillus, der jene Epidemie verursachte, doch so erheblich ab, daß trotz seiner hohen Agglutinabilität durch Shiga-Kruse-Serum KONRICHS Zweifel an der Identität der beiden Bacillen durchaus gerechtfertigt erscheinen (cf. S. 950).

Unter den Kranken der Fürther Epidemie fand MAYER 16, die die Ruhrbacillen 5—16 Wochen lang ausschieden. Wie er in einer späteren Veröffentlichung berichtet, fand diese Ausscheidung nicht gleichmäßig statt, sondern sistierte oft längere Zeit, bis zu 66 Tagen, um dann von neuem zu beginnen.

Wie bereits erwähnt, wurden bei der Hagenauer Ruhrepidemie nach den Mitteilungen SIMONS 13 gesunde Bacillenträger Dauerausscheider. Demgegenüber ist die Zahl der Kranken, die im Verlauf der Rekonvaleszenz Dauerausscheider wurden, gering; nur bei 5 ehemaligen Kranken wurden noch 144 bis 618 Tage nach Beginn der Erkrankung Ruhrbacillen in den Faeces nachgewiesen. Auch bei den Hagenauer Dauerausscheidern erfolgte die Ausscheidung der Ruhrbacillen in zum Teil großen Intervallen. Mehrfach kam es in der Umgebung dieser Dauerausscheider noch in den beiden folgenden Jahren zu weiteren Kontaktinfektionen, die aber dank der Aufmerksamkeit, die ständig den Dauerausscheidern und ihrer Umgebung gewidmet wurde, stets vereinzelt blieben.

BOEHNKE konnte als Infektionsquelle für die von ihm in Metz beobachtete Shiga-Kruse-Epidemie einen Oekonomie-Handwerker feststellen. Dieser hatte im Spätsommer 1909 an Ruhr gelitten und hatte 9 Monate später, wenige Tage vor Ausbruch der Epidemie, an Leibschmerzen und Durchfall gelitten, ohne sich krank zu melden. In seinem Stuhl konnten Shiga-Kruse-Bacillen nachgewiesen werden und sein Blutserum agglutinierte diesen Typ bis 1:300.

Jedenfalls zeigen aber gerade diese Beobachtungen, wie die Ruhr „überwintern“ und nach längerer seuchenfreier Pause von neuem ausbrechen kann. Auch KARIM KHAN und RISS heben diese Bedeutung der Bacillenträger hervor. Nicht sind infizierte Brunnen oder ein verseuchter Boden, in denen sich die wenig widerstandsfähigen Ruhrbacillen nach unseren heutigen Kenntnissen gar nicht längere Zeit lebensfähig erhalten können, die Stätten, in denen sich die Ruhrbacillen in den seuchenfreien Zeiten erhalten, sondern lebende Infektionsquellen, leicht oder atypisch Kranke und vor allem die Dauerausscheider. Sie sind es auch, die, wie jener Bacillenträger aus der Döberitzer Epidemie, die Ruhrkeime über weite Strecken hin verschleppen und an bisher seuchenfreien Orten den Ausbruch einer Ruhrepidemie veranlassen können. So vermuten z. B. auch BAER-

mann & Schüffner, daß die Ruhr nach Sumatra von Java aus durch Bacillenträger eingeschleppt worden sei. Diese Vermutung wurde kurze Zeit später dadurch außerordentlich gestützt, daß van Loghem & Schüffner 27 frische Ruhrfälle feststellten, die von Java aus nach Sumatra (Deli) eingeschleppt worden waren.

Ziehen wir in Betracht, daß die Ausscheidung der Ruhrkeime bei den Dauerausscheidern fast stets in größeren Pausen erfolgt und nur wenige Tage zu dauern braucht, daß ferner zur Infektion schon eine flüchtige Berührung genügen kann, und daß zwischen Infektion und Erkrankung eine wenigstens 3-tägige Inkubationszeit liegt, eine Zeit, die genügt, um die Erinnerung an eine nur flüchtige Begegnung und nur wenig eindrucksvolle Erlebnisse vollständig auszulöschen, so kann es nicht wunder nehmen, daß es beim Ausbruch einer Ruhrepidemie an einem bisher ruhrfreien Orte so häufig nicht gelingt, die eigentliche Infektionsquelle zu ermitteln.

Eine besondere Bedeutung können die Ruhrbacillenträger in Irrenanstalten dadurch gewinnen, daß sie bei dem engen Zusammenleben und den unsauberen Gewohnheiten der Geisteskranken in gemeinsamen Räumen besonders leicht Gelegenheit finden, ihre Ruhrkeime auf Gesunde zu übertragen. So erklärt es sich, daß in vielen Irrenanstalten die Ruhr durch Jahre und Jahrzehnte hindurch immer wieder ausbricht, und zwar meist immer wieder in ganz bestimmten Sälen oder Abteilungen der Anstalt. (Lucksch, Liefmann & Nieter, Heuser, Lentz, Neisser, Hawkins, Macalister, Kuhn, Gildemeister, & Woithe, Hagemann.)

In der Regel enthalten die Faeces der chronischen Ruhrbacillenträger, besonders zur Zeit eines Rezidivs, Schleim, in welchem dann die Ruhrbacillen in größeren Mengen enthalten sein können. Jedoch finden sich bisweilen die Ruhrbacillen auch in ganz normalen Faeces während vollkommen rezidivfreier Zeiten (Heuser, Simon). Wie aber die Schleimbeimengungen in den Faeces der Ruhrbacillenträger verraten, handelt es sich bei ihnen meist nicht um vollständig gesunde Individuen, sondern um chronisch Kranke, deren Darmschleimhaut nicht wieder ihre normale Beschaffenheit wiedergewonnen hat. Daß sich in der Tat auf ihr noch Residuen der überstandenen Krankheit in Form von atonischen Geschwüren finden, lehren die beiden oben erwähnten von Küster und Hawkins beobachteten Fälle, bei welchen die Geschwüre mit dem Rektoskop festgestellt werden konnten. Bei anderen Fällen von chronischer Dysenterie fand Hawkins bei der Autopsie atonische Geschwüre, die nicht nur im untersten, sondern zum Teil auch im obersten Teil des Dickdarms saßen.

Wie langsam überhaupt bei Ruhrrekonvaleszenten die Darmgeschwüre abheilen, davon konnten sich Lentz & Kantorowitz bei mehreren Ruhrkranken überzeugen, deren teils leichte, teils mittelschwere Erkrankung im übrigen einen ganz normalen Verlauf nahm. Mit Hilfe des Rektoskops beobachteten sie bei ihnen die fortschreitende Heilung der Mastdarmgeschwüre. Bei 2 ihrer Patienten sahen sie so noch 4 bzw. 8 Wochen nach erfolgter klinischer Genesung und 3 bzw. 5 Wochen, nachdem zum letzten Mal der Bacillennachweis aus den Faeces gelungen war, vereinzelte Geschwüre auf der hochroten Schleimhaut des Mastdarms. Erst allmählich heilten diese Geschwüre ab, und zwar die obersten zuerst und die dem Anus nächsten

zuletzt; zugleich mit dem letzten Geschwür verschwand auch die bis dahin stets vorhandene starke Rötung der Darmschleimhaut.

Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß, solange Geschwüre auf der Darmschleimhaut vorhanden sind, auch Ruhrbacillen im Grunde der Geschwüre lagern und jederzeit zur Entstehung eines Rezidivs Veranlassung geben können.

Nach Kriege sollen etwa 3 Proz. aller Ruhrkranken eine chronische Dysenterie zurückbehalten. Wenn Kruse meint, daß diese Zahl wohl zu hoch gegriffen ist, weil sie an einem zu kleinen Krankenhausmaterial gewonnen ist und gerade Leichtkranke, die das Krankenhaus nicht aufzusuchen pflegen, seltener eine chronische Ruhr zurückbehalten, so stehen mit dieser Ansicht, soweit man in dieser Hinsicht die Shiga-Kruse-Dysenterie mit der Y-Dysenterie überhaupt in Parallele setzen darf, die bei der Hagenauer Epidemie gemachten Erfahrungen in einem gewissen Widerspruch. Denn hier waren es gerade Leichtkranke, welche Dauerausscheider wurden, während alle schwerer Kranken die Ruhrbacillen schnell verloren. Der Prozentsatz der Erkranktgewesenen, der später Dauerausscheider wurde, war hier allerdings geringer als ihn Kriege angibt, 5 von 232 = 2 Proz., dafür wurden aber von den 139 gesunden Bacillenträgern 13 = 9,35 Proz. Dauerausscheider.

Als Stätte der Vermehrung der Ruhrbacillen bei den Dauerausscheidern müssen wir nach den bisherigen Beobachtungen lediglich die Darmwand ansehen, vor allem atonische Darmgeschwüre. Die Gallenblase, die bei Typhusbacillenträgern eine so große Rolle spielt, kommt bei der Ruhr jedenfalls nicht in Betracht. Experimentell hat dies auch Vincent festgestellt, der bei Kaninchen, die er mit Flexner-Bacillen infizierte, die Krankheitserreger niemals in der Galle nachweisen konnte, vielmehr sah, daß Flexner-Bacillen in der Galle schnell zugrunde gehen. Er schließt daraus, daß sich die Ruhrbacillen bei Dauerausscheidern nicht in der Gallenblase, sondern in der Darmwand und den Darmdrüsen vermehren.

Daß außer den Dejektionen der Ruhrkranken und Bacillenträger auch ihre Wäsche und von ihnen infizierte Effekten zur Verbreitung der Krankheit beitragen können, habe ich bereits erwähnt. Ein sehr interessantes Beispiel einer Uebertragung von Flexner-Ruhr durch infiziertes Eßgeschirr teilt Bussow mit. Hier hatte sich in einem Krankenhause ein Küchenmädchen, als sie einmal aushilfsweise das Eßgeschirr von einem mit 3 Ruhrkranken belegten Infektionspavillon abwusch, mit Ruhr infiziert, war aber nur leicht erkrankt und hatte ihren Dienst weiter versehen, ohne sich krank zu melden; kurze Zeit hinterher erkrankten mehrere Patienten einer anderen Abteilung an schwerer Ruhr, für welche dieses Mädchen das Essen hergerichtet hatte; bei diesen letzten Infektionen handelte es sich offenbar um eine Nahrungsmittelinfektion. Ebenso scheinen bei der schnellen Entwickelung der Hagenauer Ruhrepidemie Nahrungsmittelinfektionen eine bedeutende Rolle gespielt zu haben. Einmal befanden sich nämlich unter den zuerst Erkrankten eine Anzahl Militärbäcker und zweitens wurden bei dem Küchenunteroffizier und dem Kantinenwirt auf dem Truppenübungsplatz sowie bei einer Verkäuferin in der Kantine des 15. Dragonerregiments Ruhrbacillen nachgewiesen. Auch von anderer Seite sind infizierte Nahrungsmittel für die Verbreitung der Ruhr verantwortlich gemacht worden, besonders Milch (Strong, Hennon,

Zinsser, Orr, Thomas). Stets waren hier aber die Nahrungsmittel durch Fliegen, welche vorher auf Ruhrfaeces gesessen hatten (Veeder, Hoppe-Seyler, Schmiedicke, Birt, Lucksch, Faichnie, Hillebrecht, Korentschewsky, Siebert, Martini), oder durch Ruhrkeime enthaltendes Wasser infiziert worden, mit welchem z. B. die Milchgefäße gereinigt waren (Orr).

Daß eine rein mechanische Uebertragung von Ruhrbacillen aus Ruhrfaeces durch Fliegen möglich ist, hat A. Auché gezeigt, der den bekannten Versuch von Ficker mit Ruhrbacillen wiederholte und so nachweisen konnte, daß Fliegen noch 6 Stunden, nachdem sie auf ruhrbacillenhaltigen Faeces oder Reinkulturen von Ruhrbacillen gesessen hatten, lebensfähige Ruhrkeime an ihren Beinen und ihrem Rüssel hatten. Ebenso konnte Galli-Valerio an Fliegen, welche auf Ruhrfaeces gesessen hatten, die gleichen Ruhrbacillen nachweisen, die er bei den Kranken der betreffenden Epidemie gefunden hatte.

Wenn auch das Wasser bei der Uebertragung der Dysenterie sicher nicht die Rolle spielt, die man ihm früher zuschrieb (Springfeld, Ruge, Buchanan), so können doch gelegentlich Ruhrbacillen mit Fäkalien und Abwässern in offene Wasserläufe und schlecht angelegte oder schadhafte Brunnen geraten und auf diese Weise Infektionen und größere Epidemien veranlassen.

Eine kleine Zusammenstellung von solchen Trinkwasserinfektionen bringt Kartulis, und Duprey nennt die Ruhrepidemie, welche im Jahre 1901 auf der Insel Grenada wütete, geradezu eine water-borne disease. Schmiedicke konnte nachweisen, daß die Döberitzer Epidemie ihren Ausgang von einem infizierten Ziehbrunnen genommen hatte, welcher zu einem Hause gehörte, in dem kurz zuvor mehrere Ruhrerkrankungen vorgekommen waren.

In höchst geistreicher Weise führte Weil den Nachweis, daß eine im Brucker Militärlager ausgebrochene Ruhrepidemie ihren Ursprung in der das Lager versorgenden zentralen Wasserleitung hatte, deren Sammelreservoir unterirdischen Zufluß aus einem Wassertümpel hatte, der offen an einer viel begangenen Straße lag und in welchem Zigeuner ihre ruhrkranken Kinder gebadet hatten.

Auch Ruge beobachtete eine Ruhrepidemie, die er auf infiziertes Grubenwasser zurückführen konnte. Ferner machen Deycke & Reschad für die Ausbreitung der Ruhr in Konstantinopel die ebenso großartigen, wie hygienisch bedenklichen Wasserversorgungsanlagen dieser Stadt verantwortlich, in deren Wasser ihnen einmal auch der Nachweis von Ruhrbacillen gelungen ist. Ebenso konnte Korentschewsky im Wasser eines Brunnens Ruhrbacillen nachweisen.

Hillebrecht nimmt an, daß auch im Hererofeldzug die Ruhr unter den deutschen Truppen infolge der Verseuchung der Wasserstellen durch ruhrkranke Hereros eine so starke Ausbreitung erfahren hat. Der gleichen Ursache gibt Faichnie für die starke Verseuchung der englischen Truppen im südafrikanischen Feldzug schuld. Strong konnte in Manila immer wieder auftretende Ruhrepidemien auf infiziertes Trinkwasser zurückführen. Nach Regulierung der Wasserversorgung ließ die Ruhr schnell nach. Ferner teilt Shiga 2 sehr interessante Fälle von Ruhrübertragung durch infiziertes Wasser mit; im ersten Falle handelte es sich um Trinkwasser, das durch einen an leichter Ruhr leidenden Wasserträger ausgeteilt wurde und zur Erkrankung der Abnehmer führte, im zweiten um Flußwasser, in welchem die Wäsche eines Ruhrkranken gewaschen wurde; eine große Anzahl von Menschen, die zu gleicher Zeit unterhalb jener Stelle badeten, erkrankte an Ruhr.

Einen sonst wohl noch nicht beobachteten Infektionsmodus stellte Hagemann in einer stark mit Ruhr verseuchten Irrenanstalt fest. Hier war unter den Geisteskranken die Unsitte sehr verbreitet, „ihren Durst an dem sprudelnden Quell der Abortspülung, d. h. innerhalb des Aborttrichters, zu löschen, weil das Wasser dort „frischer“ sei als an den Zapfstellen der Leitung“. Daß hierdurch manche „Trinkwasserinfektion“ zustande kam, dürfte kaum zweifelhaft sein.

Der Nachweis der Ruhrbacillen in Wasser ist bisher nur selten gelungen. CONRADI fand in dem Schlammfang eines Pumpbrunnens, an dem das Nachtgeschirr eines Ruhrkranken gespült worden war, und FISCHER, HOHN & STADE im Wasser der Berne, eines Baches, der Essen durchfließt, während einer dort herrschenden Ruhrepidemie Shiga-Kruse-Bacillen. Die letzteren glauben, einige der von ihnen beobachteten Ruhrerkrankungen auf das infizierte Bachwasser zurückführen zu können. Ferner gelang es WINTER, aus dem Wasser eines Brunnens, durch dessen Genuß eine Anzahl von Ruhrerkrankungen hervorgerufen sein sollten, Ruhrbacillen zu züchten, die er mit dem KRUSEschen Pseudodysenterie-D-Stamm (Y-Typus) identifizierte. Er verteilte zu dem Zweck je 2 ccm des Wassers auf der Oberfläche von großen Drigalski-Agarplatten, ließ das Wasser bei 40—42° C verdunsten und brachte die Platten für 20 Stunden in den 37°-Brütofen. So züchtete er 4—5 Ruhrkolonien aus 1 ccm Wasser.

Ob auch Staub imstande ist, Ruhrkeime auf Gesunde zu übertragen, wie PFUHL, BIRT, KORENTSCHEWSKY, FAICHNIE und HILLEBRECHT annehmen, erscheint bei der großen Hinfälligkeit der Ruhrbacillen gerade gegenüber der Austrocknung wenig wahrscheinlich. Dagegen ist die Annahme von WATERS durchaus plausibel, daß frisch mit Dysenteriefaeces infizierter Erdboden zur Verbreitung der Dysenterie beitragen kann.

Als begünstigende Momente spielen bei der Entstehung der Ruhr in erster Linie Verdauungsstörungen aller Art, die eine gewisse Disposition für die Erkrankung schaffen, sodann auch nach BLACKHAM, WATERS, BÖSE, BOEHNKE und MARTINI Anstrengungen, starke Abkühlungen und plötzliche Durchnässung eine nicht zu unterschätzende Rolle, wie ja alle die Körperkräfte schädigenden Momente, vorausgegangene Krankheiten, Malaria, Typhus, sowie Alkoholmißbrauch einen höchst ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit haben können.

Ebenso ist es eine immer wiederkehrende Beobachtung, daß allgemein ungesunde hygienische Verhältnisse, schmutzige, dunkle und mangelhaft gelüftete Wohnungen, die Zusammenpferchung größerer Menschenmassen in kleinen unzureichenden Wohnungen der Ausbreitung der Ruhr ganz außerordentlich Vorschub leisten (GUITERAS & AGRAMONTE, SPRINGFELD, BORNTRÄGER). In gleicher Weise begünstigend wirken die Benutzung gemeinsamer Aborte (BOEHNKE), mangelhafte (DEYCKE & RESCHAD) und unsaubere (DÖRR) Abortanlagen sowie im allgemeinen Unsauberkeit (MARTINI) und primitive Bräuche, wie z. B. die Reinigung des Eßgeschirrs mit Gras und Sand in Indien (WATERS).

Daß die Ruhr ihre größte Ausdehnung vorzugsweise im Spätsommer und Herbst erreicht, hängt wohl in erster Linie damit zusammen, daß erfahrungsgemäß in dieser Zeit die Menschen am meisten zu Katarrhen der Verdauungswege neigen, andererseits auch gerade dann die Ernte, Märkte, Manöver und vielfach auch Feste (Kirmes) eine lebhaftere Fluktuation der Bevölkerung und ein Zusammenströmen größerer Menschenmassen mit sich bringen, alles Momente, die der Verbreitung der Ruhr, wie auch anderer Infektionskrankheiten, Vorschub leisten.

Aus ganz ähnlichen Gründen erklärt es sich auch, daß die Ruhr eine der häufigsten Begleiterscheinungen der Kriege ist.

Prophylaxe und Bekämpfung.

Aus dem im vorigen Kapitel Gesagten geht ohne weiteres hervor, nach welchen Gesichtspunkten zur Verhütung und Bekämpfung der Dysenterie verfahren werden muß. Das wirksamste Mittel gegen die Ruhr ist Reinlichkeit. Da erfahrungsgemäß die Infektionserreger in weitaus den meisten Fällen durch die Hände in den Mund gelangen, bietet schon das regelmäßige Waschen der Hände vor dem Essen oder dem Hantieren mit Nahrungsmitteln einen nicht zu unterschätzenden Schutz gegen eine Infektion. Personen, welche mit Ruhrkranken in unmittelbare Berührung kommen, müssen ihre Hände gründlich desinfizieren, sobald sie am Krankenlager zu tun gehabt haben. Sie dürfen nicht im Krankenzimmer ihre Mahlzeiten einnehmen und müssen durch Anlegen eines besonderen Ueberkleides im Krankenzimmer verhüten, daß sie etwa mit ihrer Kleidung Ruhrkeime verschleppen.

Die Ruhr gehört zu den anzeigepflichtigen Infektionskrankheiten. Das preußische Gesetz betreffend die übertragbaren Krankheiten vom 20. August 1905 besagt, daß jede Erkrankung an „übertragbarer Ruhr" der Polizei gemeldet werden muß. Mit Rücksicht auf den so häufigen leichten und atypischen Verlauf der bacillären Ruhr wäre es indessen im Interesse einer wirksamen Bekämpfung der Ruhr wünschenswert, daß auch der Verdacht einer Ruhrerkrankung anzeigepflichtig wäre. Zur Verhütung der Weiterverschleppung der Ruhr ist in erster Linie auf die Unschädlichmachung der Darmentleerungen der Kranken durch eine sorgfältige Desinfektion der Dejektionen zu achten und eine möglichst strenge Isolierung der Patienten zu erstreben. Auch Kleider, Wäsche, Eßgeschirr und sonstige Effekten der Kranken müssen sorgfältig desinfiziert werden. Desinfektion und Isolierung müssen so lange durchgeführt werden, bis eine mehrmalige zweckmäßig in achttägigen Intervallen vorzunehmende bakteriologische Untersuchung der Faeces ergeben hat, daß letztere frei von Ruhrkeimen sind. All diesen Gesichtspunkten tragen auch die neuen, im Jahre 1912 vom Kaiserlichen Gesundheitsamte herausgegebenen „Ratschläge für Aerzte bei Typhus und Ruhr" Rechnung, deren Wortlaut hier wiedergegeben sei:

„1. Anzeige. Für die wirksame Bekämpfung des Unterleibstyphus und der übertragbaren Ruhr (Dysenterie) ist es notwendig, daß außer den klinisch sichergestellten Typhus- und Ruhrerkrankungen auch jeder typhus- oder ruhrverdächtige Krankheitsfall unverzüglich der Behörde gemeldet wird.

„Ist bei der Ankunft des Arztes der Kranke bereits verstorben, so ist gleichfalls unverzüglich Anzeige an die Behörde zu erstatten; auch ist dafür Sorge zu tragen, daß die Leiche und die von dem Verstorbenen benutzten Gegenstände bis zur weiteren Bestimmung der zuständigen Behörde in einer der Weiterverbreitung der Krankheit vorbeugenden Weise verwahrt werden.

„2. Verhalten in verdächtigen Fällen. Bis zur Feststellung der Art des Leidens sind bei typhus- oder ruhrverdächtigen Erkrankungen dieselben Maßregeln zu ergreifen, wie bei den festgestellten Erkrankungen.

„3. Verbreitungsweise. Die Krankheit pflanzt sich durch Uebertragung der Krankheitskeime von Mensch auf Mensch fort. Diese Uebertragung erfolgt entweder unmittelbar im persönlichen Verkehre, z. B. durch beschmutzte Hände (eigentlicher Kontakt) oder mittelbar durch infizierte Gegenstände, wie Leib- und Bettwäsche, Kleider, Eß- und Trinkgeschirr, Nahrungsmittel u. a. Gelangen die Krankheitserreger in Trinkwasser oder Milch, so kann es zu Massenerkrankungen und explosionsartigen Ausbrüchen kommen. Auch Fliegen können zur Verbreitung beitragen, indem sie die Krankheitserreger von Ausscheidungen und infizierten Gegenständen auf Nahrungsmittel übertragen.

„Für die bei der Bekämpfung des Typhus und der Ruhr überaus wichtige Auffindung der Krankheitsquellen ist die Mitwirkung der praktischen Aerzte unentbehrlich und von großem Vorteil. Krankheitsquellen sind zunächst die Kranken selbst, die in den Stuhlentleerungen — bei Typhus oft auch im Harn — reichlich die Krankheitskeime absondern. Besonders gefährlich sind die Leichtkranken, die nicht an das Bett gefesselt sind und daher den Ansteckungsstoff überallhin auszustreuen vermögen. Auch Genesene können nach ihrer Wiederherstellung noch monate- und bei Typhus selbst jahrelang die Krankheitskeime ausscheiden (Dauerausscheider). Nicht selten befinden sich ferner in der Umgebung der Kranken solche Personen, die, ohne selbst erkrankt zu sein, den Ansteckungsstoff aufgenommen haben und ausscheiden (Bacillenträger). Bei Typhus geht die Ansteckung zuweilen schon von solchen Fällen aus, bei denen die Krankheit erst begonnen hat und ein ausgesprochenes klinisches Krankheitsbild noch nicht vorliegt (Frühkontakte).

„4. Feststellung der Diagnose. Es empfiehlt sich, daß der Arzt in jedem Falle so frühzeitig wie möglich je eine Probe des Blutes und der Ausleerungen an die zuständige bakteriologische Untersuchungsstelle unter Angabe der näheren Umstände einsendet.

„Durch die Untersuchung des Blutserums kann bei zweifelhaften Fällen von Typhus oder Ruhr die Diagnose häufig rasch geklärt und oft auch nach erfolgter Genesung noch sicher gestellt werden. Außerdem lassen sich im Blute Typhuskranker sehr häufig, namentlich in der ersten Zeit der Erkrankung, durch Züchtung Typhusbacillen nachweisen. Zu letzterem Zwecke ist die Einsendung einer größeren Blutmenge (1—2 ccm) angezeigt, während für die Serumuntersuchung schon die Einsendung von etwa $^1/_4$ ccm Blut genügt. Die erforderlichen Blutmengen werden zweckmäßig durch einen Stich in das Ohrläppchen oder einen kleinen Einschnitt gewonnen. Das Blut wird am besten unmittelbar in einem kleinen, engen Reagenzröhrchen aufgefangen, wie solche gemäß der nachfolgenden Ziffer 5 zum Versand abgegeben werden; das Röhrchen ist durch einen Kork- oder Gummistopfen fest zu verschließen.

„Auch Ausleerungen und Blutproben anscheinend gesunder Personen sind einzusenden, sofern diese Personen dem Arzte verdächtig erscheinen, Träger des Ansteckungsstoffs zu sein.

„Da eine einmalige bakteriologische Untersuchung, wenn sie negativ ausfällt, noch nicht sicher beweist, daß kein Typhus vorliegt, so sind die Proben wiederholt einzusenden.

„Bekommt ein Arzt in einem Orte einen Typhus- oder Ruhrkranken in Behandlung, so ist es sehr erwünscht, daß er die Ursache und die Herkunft der Krankheit zu ergründen sucht und nachforscht, ob nicht noch weitere verdächtige Fälle in der Umgebung des Kranken oder sonst im Orte sind.

„5. Versendung des Untersuchungsmaterials. Die Einsendung von Proben an amtliche bakteriologische Untersuchungsanstalten erfolgt am besten mit der Briefpost. Es sind dabei Versandtgefäße zu benutzen, die in ausgehöhlte Holzklötze und Blechbehälter sich einschieben lassen und von den durch die Behörden bekanntgegebenen Stellen unentgeltlich bezogen werden können (z. B. in Preußen und Bayern von den Apotheken).

„In jedem Falle müssen die Sendungen fest verschlossen und mit deutlicher Adresse, mit Namen und Wohnung des Absenders sowie mit dem Vermerke: „Vorsicht Untersuchungsmaterial" versehen werden.

„Bei der Beförderung als Postpaket ist die Sendung als „dringendes Paket" aufzugeben.

„Jeder Sendung ist ein Schein beizugeben, auf dem verzeichnet sind Name, Geschlecht, Alter und Wohnort der Erkrankten, die mutmaßliche Art der Erkrankung, der Tag des Beginns der Erkrankung, der Tag des etwaigen Todes, der Zeitpunkt der Entnahme des Materials, der Name und Wohnort des Arztes, der das Material entnommen hat, und die Stelle, welcher das Ergebnis der Untersuchung mitgeteilt werden soll.

„Unmittelbar nach der Entnahme sind die Proben sobald als möglich zu verpacken und zu versenden, weil sonst das Ergebnis der Untersuchung in Frage gestellt wird.

„6. Absonderung des Kranken. Der Kranke ist abzusondern: seine Pflege ist, wenn irgend möglich, berufsmäßigen Krankenpflegern zu übertragen. Ist die Absonderung in seiner Behausung nicht möglich, so ist darauf zu dringen, daß der Kranke in ein Krankenhaus oder in einen anderen geeigneten Unterkunftsraum übergeführt wird. Dies gilt namentlich dann, wenn der Kranke in einem Gasthaus, einer Erziehungs-, Pflege-, Gefangen- oder ähnlichen Anstalt,

einem Schulgebäude, einer Milch-, Gemüse- oder anderen Lebensmittelhandlung oder auf einem Schiffe wohnt, oder wenn die Angehörigen des Kranken durch diesen besonders gefährdet sind (z. B. bei großer Unreinlichkeit, Mangel an Pflege, Vorhandensein vieler Kinder).

„Da Kranke die Ansteckungskeime noch eine Zeitlang nach ihrer klinischen Genesung in ihrem Körper beherbergen und mit den Ausscheidungen entleeren können, so sollten sie so lange abgesondert bleiben, bis sich ihre Ausscheidungen als frei von Krankheitskeimen erwiesen haben. Es sind hierzu vom 10. Tage nach der Entfieberung ab in etwa 8-tägigen Zwischenräumen so lange Stuhl und bei Typhus auch Harn an die bakteriologische Untersuchungsstelle einzusenden, bis 2- oder 3mal hintereinander die Entleerungen sich als frei von Krankheitskeimen erwiesen haben. Ist letzteres nach Ablauf von 10 Wochen, vom Beginne der Erkrankung ab gerechnet, noch nicht der Fall, so kann die Absonderung zwar aufgehoben werden, jedoch sind die betreffenden Personen dann nach den Bestimmungen über Bacillenträger zu behandeln.

„7. Belehrung der Umgebung des Kranken. Das Wartepersonal und die Umgebung des Kranken sind auf die Ansteckungsgefahr hinzuweisen und über deren Verhütung an der Hand des Typhus- und des Ruhr-Merkblatts zu unterrichten. (Behörden sowie gemeinnützige Körperschaften und Vereine können Abzüge dieser Merkblätter vom Kaiserlichen Gesundheitsamte zu Berlin unentgeltlich beziehen, einzelne Exemplare auch Privatpersonen.) Namentlich sind sie auf die Notwendigkeit einer gründlichen Desinfektion der Hände hinzuweisen sowie darauf, daß sie sich des Essens im Krankenraum enthalten und eine Beschmutzung der Kleider und des Fußbodens durch Verspritzen der Ausleerungen des Kranken vermeiden sollen.

„Auf die unschädliche Beseitigung der Ausleerungen des Kranken, sowie des Badewassers und auf die Vornahme der erforderlichen Desinfektionen ist mit besonderem Nachdruck hinzuwirken. Die Desinfektion hat nach der hierfür erlassenen Desinfektionsanweisung zu erfolgen.

„Als Desinfektionsmittel werden empfohlen:

„1. Verdünntes Kresolwasser (2,5-proz.). Zur Herstellung werden entweder 50 ccm (d. h. 3—4 Eßlöffel) Kresolseifenlösung (Liquor Cresoli saponatus des Arzneibuchs für das Deutsche Reich) oder $^1/_2$ Liter Kresolwasser (Aqua cresolica) mit Wasser zu 1 Liter Desinfektionsflüssigkeit aufgefüllt und gut durchgemischt.

„2. Kalkmilch. Frisch gebrannter Kalk wird unzerkleinert in ein geräumiges Gefäß gelegt und mit Wasser (etwa der halben Menge des Kalkes) gleichmäßig besprengt; er zerfällt hierbei unter starker Erwärmung und unter Aufblähen zu Kalkpulver.

„Die Kalkmilch wird bereitet, indem zu je 1 Liter Kalkpulver allmählich unter stetem Rühren 3 Liter Wasser hinzugesetzt werden.

„Falls frisch gebrannter Kalk nicht zur Verfügung steht, kann die Kalkmilch auch durch Anrühren von je 1 Liter gelöschten Kalk, wie er in einer Kalkgrube vorhanden ist, mit 3 Litern Wasser bereitet werden. Jedoch ist darauf zu achten, daß in diesen Fällen die oberste, durch den Einfluß der Luft veränderte Kalkschicht vorher beseitigt wird.

„Die Kalkmilch ist vor dem Gebrauch umzuschütteln oder umzurühren.

„3. Chlorkalkmilch wird aus Chlorkalk (Calcaria chlorata), der in dicht geschlossenen Gefäßen vor Licht geschützt aufbewahrt war und stechenden Chlorgeruch besitzen soll, in der Weise hergestellt, daß zu je Liter Chlorkalk allmählich unter stetem Rühren 5 Liter Wasser hinzugesetzt werden. Chlorkalkmilch ist jedesmal vor dem Gebrauche frisch zu bereiten.

„Ausscheidungen des Kranken (Stuhlgang, bei Typhus auch Erbrochenes, Harn und Auswurf) sind in Nachtgeschirren, Steckbecken oder dergleichen aufzufangen und alsdann sofort mit der gleichen Menge von Kalkmilch oder verdünntem Kresolwasser zu übergießen. Die Gemische dürfen erst nach mindestens zweistündigem Stehen in den Abort geschüttet werden.

„Badewässer sind mit Chlorkalkmilch oder Kalkmilch zu desinfizieren, von der Chlorkalkmilch ist so viel hinzuzusetzen, daß das Gemisch nach kräftigem Umrühren stark nach Chlor riecht, von der Kalkmilch so viel, daß das Gemisch kräftig rotgefärbtes Lackmuspapier deutlich und dauernd blau färbt; in allen Fällen darf die Flüssigkeit erst 2 Stunden nach Zusatz des Desinfektionsmittels beseitigt werden, aber nicht in der Nähe von Brunnen. Mit Rücksicht auf Ventile und Ableitungsrohre empfiehlt es sich, hier eine durch Absetzen oder Abseihen geklärte Chlorkalkmilch zu verwenden.“

Um aber auch alle Leichtkranken, gesunden Bacillenträger und Dauerausscheider herauszufinden und isolieren zu können, muß die ganze Umgebung von Ruhrkranken gründlich untersucht werden. Zum wenigsten empfiehlt es sich, die Stuhlgänge aller Personen in der Umgebung von Ruhrkranken auf das Vorhandensein von Schleim und Ruhrbacillen zu untersuchen. Da aber chronische Bacillenträger zeitweise beide in ihren Stuhlgängen vermissen lassen können, kann man auch mit dem Blutserum verdächtiger Personen die Agglutinationsreaktion anstellen, die wenigstens in einem Teil der Fälle ein positives Resultat liefern wird, oder man wird sich mit Vorteil des Rektoskops zur Feststellung atonischer Mastdarmgeschwüre bedienen (Lentz, Küster, Hawkins).

Man wird die betreffenden Personen um so leichter überreden können, diese Untersuchungen an sich vornehmen zu lassen, als man ihnen mit ziemlicher Sicherheit Heilung von etwa vorhandenen atonischen Ruhrgeschwüren in Aussicht stellen kann. Man kann nämlich, wie sich Lentz & Kantorowicz überzeugt haben, solche Geschwüre mit Stieltupfern, die mit 2-proz. Argentum-nitricum-Lösung getränkt sind oder auch mit dem Lapisstift an langer Sonde direkt ätzen, und so ihre Heilung beschleunigen. Wo indessen die häufigere Anwendung des Rektoskops unangebracht erscheinen sollte, kann man versuchen, denselben Erfolg durch hohe Einläufe mit Argentum-nitricum-Lösung mit nachfolgender Spülung mit Kochsalzlösung (zur Neutralisation des Arg. nitr.) zu erzielen.

Lentz machte Spülungen mit 200 g 1/2-proz. Arg.-nitr.-Lösung, denen er 2—5 Minuten später eine Nachspülung mit 1 Liter Kochsalzlösung folgen ließ. Smith gießt 1/2 Liter 3-proz. und Hewes die gleiche Menge 5-proz. Silbernitratlösung ein. Beide lassen die Lösungen möglichst lange bis zu 1/2 Stunde halten und spülen dann mit Kochsalzlösung nach. Die Eingießungen werden an jedem 2. Tage wiederholt. Beide haben mit dieser Behandlung sehr gute Erfolge erzielt.

Ford empfiehlt bei chronischer Ruhr auch hohe Einläufe mit folgender Lösung:

Eucalyptoli 1,5
Eucalypti gummi 2,5
Aq. dest. ad 1500,0.

Lentz hat diese Therapie im Wechsel mit Eingießungen von Arg.-nitr.-Lösung bei einem chronischen Bacillenträger mit anscheinend gutem Erfolg angewandt.

Da es praktisch nicht durchführbar ist, gesunde Bacillenträger zu isolieren, so muß man sie und ihre Umgebung auf die durch ihren Zustand bedingte Gefahr, besonders auch auf die Gefährlichkeit etwaiger leichter Rezidive aufmerksam machen, sie zur Reinlichkeit anhalten und immer wieder darauf hinweisen, daß sie ihre Stuhlgänge und Wäsche desinfizieren. Natürlich ist es zur Durchführung letzterer Maßnahme notwendig, daß ihnen Desinfektionsmittel in genügender Menge aus öffentlichen Mitteln zur Verfügung gestellt werden. Durch wiederholte bakteriologische Untersuchung ihrer Faeces wird man zweckmäßig die Bacillenausscheidung kontrollieren.

Ford will bei chronisch Kranken auch von der Anwendung des Ruhrheilserums guten Erfolg gesehen haben, das er neben der bereits beschriebenen lokalen Behandlung bei seinen Patienten an-

wandte. Auch Vaillard & Dopter wollen einen chronisch Kranken, der 5 Monate lang jeglicher medikamentösen Behandlung getrotzt hatte, durch 3 Seruminjektionen geheilt haben und ebenso erzielte Hawkins bei einem Flexner-Bacillenträger durch die Injektion von Flexner-Serum aus dem Lister-Institut in London schnelle Heilung. Newman will den gleichen Erfolg bei 2 Fällen von chronischer Dysenterie durch eine aktive Immunisierung mit mehrfachen Injektionen von Forsters Dysenterievaccin erzielt haben.

Um die Einschleppung der Ruhr in Irrenanstalten zu verhüten, fordern Heuser und Lentz, daß sämtliche in solche Anstalten Neueintretenden auf das Vorhandensein von Ruhrbacillen in ihren Faeces untersucht werden. Auch halten sie und ebenso Macalister und Neisser es für notwendig, daß in Anstalten, in denen Ruhr herrscht, alle Bacillenträger durch bakteriologische Untersuchung sämtlicher Insassen der Anstalt herausgesucht und isoliert werden, bis die Bacillenausscheidung endgültig aufgehört hat. Da aber die Bacillenausscheidung bei den Bacillenträgern so unregelmäßig vor sich geht und in der Regel nur bei Gelegenheit eines Rezidivs oder von Verdauungsstörungen auftritt, versprechen sich Lentz und Hagemann noch besseren Erfolg von einer strengen Beaufsichtigung aller Verdächtigen und sofortiger bakteriologischer Untersuchung ihrer Faeces, sobald diese Schleim enthalten oder sonst in ihrer Konsistenz von der Norm abweichen. Hagemann will auf die Durchuntersuchungen ganzer Anstalten sogar verzichten und sie durch solche „Durchfallsuntersuchungen“ ersetzen.

Nächst der Aufmerksamkeit gegenüber den kranken und gesunden Infektionsträgern spielt im Kampfe gegen die Ruhr die Sorge für gesunde, helle, luftige und geräumige Wohnungen, für gute Wasserversorgung und einwandsfreie Beseitigung der Abwässer, Abfallstoffe und Fäkalien die größte Rolle, alles Mittel, welche geeignet sind, den Sinn für Reinlichkeit zu heben und so den wichtigsten Förderer der Ruhr, den Schmutz, zu beseitigen. Nahrungsmittel müssen vor der Verunreinigung durch infizierte Hände und Fliegen geschützt werden.

Wie wichtig die Durchführung dieser letztgenannten allgemeinen hygienischen Maßnahmen, besonders unter kriegerischen Verhältnissen werden kann, zeigen die interessanten Schilderungen von Hillebrecht und Dansauer über die unter den deutschen Truppen im Hererofeldzug in Deutsch-Südwestafrika ausgebrochene Ruhrepidemie.

Auch im Regierungsbezirk Danzig hatte die energische Durchführung allgemeiner hygienischer Maßnahmen im Verein mit der Unschädlichmachung der Infektionsträger (auch der Leicht- und Chronischkranken) den Erfolg, daß der früher schwer verseuchte Bezirk in 3 Jahren annähernd ruhrfrei wurde (Bornträger).

Von Kruse und Shiga ist auch der Vorschlag gemacht worden, zum Schutz größerer geschlossener Verbände und unmittelbar von der Ruhr bedrohter Gegenden Schutzimpfungen (aktive Immunisierungen) gegen die Ruhr durchzuführen. Shiga hat zu diesem Zweck in einer von Ruhr stark heimgesuchten japanischen Provinz 10000 Menschen mittels seiner sog. Simultanmethode immunisiert. Wenn von seinen Geimpften im Vergleich mit den Nichtgeimpften auch prozentual gleich viele an Ruhr erkrankten, so erreichte Shiga doch durch seine Impfungen, daß die Mortalität bei den Geimpften auf Null herabging, gegenüber einer solchen von 40 Proz. bei den Nichtgeimpften. Ebenso

hat Gillit einige früher stark verseuchte indische Gefängnisse durch systematische therapeutische und prophylaktische Impfungen mit Forsters Dysenterievaccin fast vollkommen ruhrfrei gemacht.

Auch zum Schutze des Pflegepersonals ist bei der hohen Infektiosität der Ruhr die aktive Immunisierung ratsam. In größeren Anstalten, besonders Irrenanstalten, dürfte sie sich nach den ermutigenden Versuchen von Lucksch, Shiga, Gillit und Dick als ein wirksames Mittel gegen die gerade dort oft sehr hartnäckige und allen Bekämpfungsmaßnahmen trotzende Krankheit erweisen.

Anhang.

Neben den in vorstehender Abhandlung beschriebenen Ruhrerregern sind in den Stühlen Ruhrkranker noch eine ganze Reihe in dieselbe Gruppe gehöriger Bakterien gefunden worden, die aber mit dem Ruhrprozeß in keinem ätiologischen Zusammenhang standen, sondern mehr zufällige Befunde darstellen (v. Drigalski, Pfuhl, Schmiedicke, Lentz, Morgenroth, Eckert, Duval & Shorer, Torrey, Stein). Es finden sich also bei der Ruhr ganz ähnliche Verhältnisse, wie bei der Cholera und dem Typhus. Bisweilen sind solche Stäbchen bei Ruhrkranken auch allein ohne einen der bekannten Ruhrerreger nachgewiesen und dann als Erreger der betreffenden Krankheit angesprochen worden (Jehle, Leiner, Martini, Lösener, Lunz, Loewenthal). Ein Beweis für ihre ätiologische Bedeutung konnte indessen in keinem Falle erbracht werden; soweit Prüfungen nach dieser Richtung überhaupt angestellt wurden, konnte höchstens eine geringfügige, nichts beweisende Agglutinationsreaktion des Krankenserums gegenüber diesen Bacillen nachgewiesen werden, so daß die Behauptung ihrer ätiologischen Bedeutung völlig in der Luft schwebt.

Anders scheinen indessen die Verhältnisse bei den von Deycke in Konstantinopel bei Ruhrkranken gefundenen Stäbchen zu liegen, die ebenfalls in die Gruppe der Ruhrbacillen gehören.

Deycke & Reschad beobachteten in Konstantinopel 2 Formen der Dysenterie, eine leicht verlaufende, die durch den Flexner-Bacillus veranlaßt war und eine von jener deutlich verschiedene, im allgemeinen schwer verlaufende Form, bei welcher sie in den Stühlen der Kranken und in den inneren Organen, besonders der Milz und dem Blut der der Krankheit Erlegenen ein wohlcharakterisiertes, „coliformes, unbewegliches und geißelloses Stäbchen" nachweisen konnten. Mit Anilinfarben färbte es sich gut, bei Gramfärbung nahm es die Kontrastfarbe an. Seine hauptsächlichsten kulturellen Eigenschaften waren folgende: knopfförmiges Wachstum auf Gelatine, flache, transparente Kolonien auf gewöhnlichem, blaue durchscheinende Kolonien auf v. Drigalski-Conradischem Agar, Vergärung von Traubenzucker, keine Veränderungen der Milch, starke Indolbildung in Bouillon und Peptonwasser, kaum sichtbares Wachstum auf der Kartoffel, Rotfärbung und Vergärung von Mannit- und Maltose-Lackmusagar. Durch das Blutserum einer großen Anzahl der Kranken wurden die Bacillen noch in Serumverdünnungen von 1:30—1:50 agglutiniert. Durch Verfütterung oder rektale Einverleibung von Reinkulturen dieses Stäbchens konnte Deycke bei Katzen typische tödlich verlaufende Dysenterie erzeugen. In den Dejektionen und den inneren Organen der Tiere fand sich der Bacillus wieder. Ein nach den Methoden von Conradi sowie Neisser & Shiga aus den Bacillen gewonnenes Toxin erwies sich bei subkutaner Injektion für Versuchstiere als außerordentlich giftig und führte unter Lähmungen und Nephritis zum Tode der Tiere. Bei Gesunden und an einfachen Diarrhöen Leidenden fanden sich die Bacillen nicht, auch wurden sie von deren Serum nicht agglutiniert. Dagegen konnten Deycke & Reschad den Bacillus in dem Wasser einer Zisterne nachweisen, in deren Umgebung mehrere Ruhrfälle vorgekommen waren.

Martini & Lentz, die die Deyckeschen Stäbchen mit verschiedenen anderen Ruhrbacillen verglichen, konnten im wesentlichen die Angaben von Deycke bestätigen, sie fanden jedoch, daß die Bacillen den v. Drigalski-Conradi-Agar rot färbten, dagegen den Maltose-Lackmusagar unter Gasbildung blau ließen.

Wenn auch die von Deycke & Reschad angeführten Momente noch nicht genügen, um die ätiologische Bedeutung des von ihnen nachgewiesenen Stäbchens gegen jeden Zweifel zu sichern, so wird man ihnen doch die Berechtigung ihrer Vermutung, daß dieser Bacillus die in Frage stehende Krankheit veranlaßt haben kann, nicht ohne weiteres abstreiten können. Auffällig ist allerdings, daß diese Stäbchen noch an keinem Punkte der Erde wieder gefunden sind, ein Umstand, der Kruse und Kemp an der ätiologischen Bedeutung dieser von ihnen als „Paradysenteriebacillen“ bezeichneten Stäbchen zweifeln läßt. Der letztere hat ähnliche Bacillen in den Stühlen verschiedener an Dysenterie, Typhus und Enteritis leidender Kranker und auch bei Gesunden gefunden, zum größten Teil also unter Verhältnissen, unter denen ihnen sicher eine Eigenschaft als Krankheitserreger nicht zukam; aber weder konnte er sie mit den Deyckeschen Bacillen identifizieren, noch waren seine Stämme katzenpathogen. Wenn Loewenthal glaubt, die „Paradysenteriebacillen“ von Deycke & Reschad wiedergefunden zu haben, so ist das ein Irrtum, denn seine Bacillen waren deutlich beweglich, hatten also wohl auch Geißeln, während die Bacillen von Deycke & Reschad sicher keine Geißeln hatten und unbeweglich waren (Martini & Lentz). Zwei von Winter gefundene „Paradysenteriestämme“ verhielten sich kulturell ebenfalls wie die von Deycke & Reschad beschriebenen, unterschieden sich aber von ihnen durchaus, daß sie von Ruhrseris verhältnismäßig hoch agglutiniert wurden. Es konnte aber nicht der Beweis geliefert werden, daß die beiden Stämme als Ruhrerreger anzusehen waren; nur bei dem einen von ihnen konnte dies aus den näheren Umständen vermutet werden, da er in Milch und Wasser gefunden wurde, auf deren Genuß einige Ruhrerkrankungen zurückgeführt wurden. Dagegen konnte Rimpau den Beweis liefern, daß ein von ihm gefundenes Stäbchen als Erreger einer unter dem Bilde einer sehr schweren Nahrungsmittelvergiftung mit profusen dünnflüssigen, schleimig-blutigen Durchfällen verlaufenden Erkrankung anzusehen war, da das Serum der Kranken das Stäbchen noch in der Serumverdünnung 1:400 agglutinierte. Das Stäbchen verhielt sich kulturell wie ein Y-Bacillus, wurde aber weder durch Y-Serum noch irgendein anderes Ruhrserum agglutiniert; auch unterschied es sich durch seine hohe Pathogenität für Meerschweinchen von den bekannten Ruhrerregern.

Ein von Abe als Erreger einer größeren Ruhrepidemie in Japan beschriebenes bewegliches Bakterium gehört, soweit man das nach der unvollkommenen Beschreibung beurteilen kann, in die Gruppe des Bact. coli commune. Es wurde vom Krankenserum bis zur Serumverdünnung 1:300 agglutiniert. Den Shiga-Kruse-Bacillus agglutinierte das Krankenserum nicht; dieser Mikrobe fand sich auch nicht in den Stühlen der Kranken; auf das Vorhandensein der Typen Flexner, Y und Strong hat Abe anscheinend nicht gefahndet.

Gleichfalls in die Gruppe des Bact. coli commune gehörige Stäbchen haben Geirswold sowie Bowman bei Dysenteriekranken nachgewiesen und als Krankheitserreger angesprochen. Auch andere Mit-

glieder der Coli-Typhusgruppe sind als Erreger der Ruhr angesehen worden, so neuerdings wieder von Fürth der Bac. faecalis alcaligenes; doch schwebt diese Ansicht vorläufig noch vollständig in der Luft.

Literatur.

Abe, Nakao, Ueber die Aetiologie der Dysenterie. Arch. f. Hyg., Bd. 65, Heft 2, **1908**.

Almagia, Einfluß des Nährbodens auf die Morphologie der Kolonien und auf die Agglutinabilität der Bakterien. Arch. f. Hyg., Bd. 59, Heft 2, **1910**.

Almquist, E., Studien über das Verhalten einiger pathogener Mikroorganismen bei niedriger Temperatur. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 48, H. 2, **1909**.

[1] Amako, T., Dysenterieepidemien und Bacillentypen. Epidemiologisch-bakteriologische Beobachtungen über die Dysenterie der Stadt Kobe. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 60, Heft 1, **1908**.

[2] — Experimentelle Beiträge zur Biologie der Dysenteriebacillen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 5, Heft 5, S. 610, **1910**.

Amako, T., & Kojima, K., Weitere Studien über verschiedene Typen von Dysenteriebacillen und ihre Differenzierung durch die Komplementbindungsmethode. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, Heft 5, S. 467, **1909**.

Amos, Sheldon, A critical review of recent works on the etiology and pathology of dysentery. Journ. of pathol. and bact., Vol. 8, Nr. 3, **1902**.

Anders, The treatment of acute dysentery. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 41, Nr. 8, **1903**.

Andrado. Eduardo (Florida Board of Health), Die Verwendung von Glyzerin als Differentialmedium für gewisse Bakterien. Orig.-Ref. aus der Sitzung der Gesellschaft amerikanischer Bakteriologen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 31, Heft 11/12, **1901**.

Arnaud, Recherches sur l'étiologie de la dysenterie aiguë des pays chauds. Ann. de l'inst. Pasteur, **1894**, Nr. 7.

Auché, A., Transport des bacilles dysentériques par les mouches. Compt. rend. soc. Biol., T. 61, Nr. 33, p. 450—452, **1906**.

[1] Auché, B., Le bacille dysentérique à Bordeaux. Compt. rend. soc. Biol., T. 58, Nr. 3, **1905** und Presse méd., **1905**, Nr. 41.

[2] — Pouvoir opsonique du sérum antidysentérique de MM. Vaillard-Dopter et du sérum polyvalent de MM. Coyne-Auché à l'égard des bacilles dysentériques du type Flexner. Compt. rend. soc. Biol., T. 64, Nr. 16, **1908**.

Auché, B., & Campana, R., Le bacille dysentérique, type Flexner dans la dysenterie des enfants. Ibidem, T. 59, Nr. 32, **1904**.

[2] — — La sérothérapie contre la dysenterie des enfants. Revue des maladies de l'enfance, juin, juillet **1906**.

Aveline, H. T. S., Boycott, A. E., & Macdonald, W. F., Bacillus dysenteriae of Flexner in relation to asylum dysentery. Journ. of hyg., Vol. 8, Nr. 3, **1908**.

Baecher, St., & Laub, M., Zur Wirkungsweise des Dysenterieserums. Zeitschrift f. Immunitätsforsch., Bd. 4, Heft 1 und 2, **1909**.

Baermann, G., Erwiderung auf die Arbeit von J. J. van Loghem: Ueber Bacillendysenterie in Niederl. Ostindien. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., Bd. 15, Nr. 5, S. 161—163, **1911**.

Baermann, G., & Eckersdorf, O., Ueber croupöse Darmentzündungen. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 23.

Baermann, G., & Schüffner, W., Ueber Pseudodysenterie. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 8.

Baerthlein, Ueber Mutationserscheinungen bei Bakterien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 50, Beiheft S. 130, **1911**.

Bahr, Ruhrepidemie in Duisburg im Jahre 1904. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1905**, Heft 10.

Bahr, P. H., Dysentery in Fiji. Journ. London School of trop. med., suppl. II, p. 77, **1912**.

Barykin, W. A., Ueber die Behandlung von Ruhr mit spezifischem Serum (russ.). Russky Wratsch, **1905**, Nr. 30, 38 und 39; Ref. Baumgartens Jahresber., **1907**.

Beatty, J., Summer diarrhoea and infection. Journ. of the R. Inst. of public. health, Vol. 15, Nr. 1, p. 9—16, **1907**.
Begg, C., Sprue and spurious dysentery. Journ. of the Roy. Army med. corps, Vol. 5, 119, **1905**.
Bergey, D. H., The reaction of certain water bacteria with Dysentery-immunserum. Journ. of med. research., Vol. 10, Nr. 1, **1903**.
Berne, J. G., The treatment of dysentery. Journ. of trop. med., Vol. 8, Nr. 15.
[1] Bernhardt, G., Diskussionsbemerkungen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 50, Beiheft S. 144, **1911**.
[2] — Beiträge zur Morphologie und Biologie der Ruhrbakterien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 71, H. 2, S. 229ff., **1912**.
Bernhardt, G., & Markoff, Wl. N., Ueber Modifikationen bei Bakterien. Beitrag zur Frage der sogenannten „Mutation“ bei Bakterien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 65, H. 1/3, **1912**.
Bertrand, L. E., Dysenterie bacillaire et abscès du foie. Bull. de l'acad. méd., Sér. 3, T. 77, Nr. 1, p. 43—50, **1907**.
Bertrand & Bauchet, Nouvelle étude bactériologique des selles dans la dysenterie nostras épidémique. Gaz. hebdom. de méd. et de chir., **1893**, Nr. 40.
Besredka, Des endotoxines solubles, typhique, pesteuse et dysentérique. Ann. de l'inst. Pasteur, April **1906**, p. 304—310.
Bessau, G., Ueber die Dysenteriegifte und ihre Antikörper. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 57, Heft 1, S. 27—56, **1910**.
Beveridge, W. W. O., Notes on a complication of acute dysentery. Journ. of the Roy. Army med. corps, Vol. 5, 126, **1905**.
[1] Birt, C., Dysentery. Journ. of the Roy. Army med. corps, Vol. 2, 147, **1904**.
[2] — The selective action of caffeine on colon dysentery and typhoid bacilli. Journ. of the Roy. Army med. corps, Vol. 5, Nr. 6, **1905**.
[3] — Dysentery in South Africa. Lancet, **1906**, p. 904.
Birt, C., & Eckersley, E., The flagella of dysentery bacilli. Journ. of the Roy. Army med. corps, Vol. 5, 138, **1905**.
[1] Blackham, R. J., Case of fibrous stricture of the rectum following dysentery. Brit. med. journ., **1903**, Vol. 1, 847.
[2] — The microorganisms of dysentery. Journ. of the Roy. Army med. corps, Vol. 11, Nr. 6, **1908**.
[3] — Tropical dysentery. Lancet, **1906**, Vol. 2, 1493—1498.
de Blasi, Dante, Vergleichendes Studium einiger Stämme des B. dysentericum Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 36, Heft 2, **1904** und (ital.) Ann. d'Igiene sperim., Vol. 14, f. 1, **1904**.
Bleier, Krusesche Bacillen aus dem Stuhl eines Dysenterischen. Ges. f. inn. Med. in Wien, Sitz. vom 15. Jan. **1903**.
Boehnke, K. E., Beitrag zur Frage der Bedeutung der Ruhr-Dauerausscheider. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 22.
Böse, Beobachtungen und Erfahrungen über Ruhr in Ostasien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 61, Heft 1, **1908**.
Bofinger, Ueber die in Lüderitzbucht beobachteten Ruhrerkrankungen und ihre bakteriologische Untersuchung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 10, Heft 14.
Boot, G. W., The pathology of summer diarrhoeas of children. Journ. of the Amer. med. assoc., **1903**, June 13.
[1] Bornträger, Die Ruhrepidemie im Reg.-Bezirk Danzig 1895—1896. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 27, 375.
[2] — Ist die Ruhr zurzeit in Preußen auszurotten? Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1904**, Nr. 18.
Bowditch, H., Infectious diarrhea. Boston med. and surg. journ., **1911**, March 2.
Bowman, Dysenterie in the Philippines. Journ. of trop. med., Vol. 4, Nr. 24, **1901** und New York med. journ., **1901**, 17. August.
[1] Bowman, Fred. B., A series of cases of tropical infantile dysentery with a hitherto undescribed bacillus as the causative factor. Prel. rep. Philipp. journ. of St. B. med. sc., Vol. 3, Nr. 1, p. 31—38, **1908**.
[2] — Spontaneous occurrence of dysentery in monkeys. Philipp. journ. of sc., **1910**, November.
Bradley, B., On the identification of bacillus typhosus and bacillus dysenteriae (Flexner). Second report of the government bureau of microbiology New South Wales, **1912**.

Braun, Roussel & Joes, Le bacille spécifique de la dysenterie épidémique. Lyon méd., **1905**, Nr. 1, p. 3.

Broïdo, M., Les dysenteries (étude critique). Thèse Paris **1903**.

Broïdo, S., Des agents pathogènes de la dysenterie. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., Année 15, **1903**, Nr. 6.

Brückner, G., Dysenteriebacillen vom Typus Y im Darm und in der Leber einer früheren Typhusbacillenträgerin. Deutsche med. Wochenschr., Jg. 36, **1910**, Nr. 44, S. 2047—2048.

Brunton, L., A clinical lecture on dysentery and intestinal haemorrhage. Lancet, 4. VII. **1903**.

Buchanan, W. J., The prevention and treatment of dysentery in institutions in the tropics. Brit. med. journ., **1902**, Vol. 2, p. 843.

Bürgers, Th. J., Ueber den Gehalt und Bau der Alexine und Opsonine im mütterlichen und fötalen Serum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 5, Heft 5, **1910**.

Bürgers & Hösch, Ueber Aggressinstoffe (Aggressine). Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, Heft 1, **1909**.

Bushnell, Asylum dysentery and ulcerative colitis. Brit. med. journ., **1908**, Vol. 2, p. 831.

Busson, Br., Ueber Coli-Mitagglutination durch Immunsera verwandter Arten und deren theoretische und praktische Bedeutung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 57, H. 4, **1910**.

Bussow, Ueber eine Flexnerdysenterieepidemie in einem Spitale, bei welcher die Uebertragung der Keime von der Spitalküche mittels der Eßgeschirre erfolgte. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 52.

Butjagin, P., Zur Bakteriologie der bacillären Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 63, 257, **1912**.

[1] Canavan, M. M., Bacillary dysentery in the Denvers State Hospital Boston med. and surg. journ., **1910**, 4. Aug.

[2] — Persistence of agglutinins of B. dysenteriae. Ebenda.

[3] — Organisms recovered from dysentery cases. Ebenda.

[4] — Mannite- and non-mannite fermenting organisms in dysentery, complicated by hemorrhagic endometritis. Ebenda.

Candler, J. P., Dysentery in the London County Asylums — a criticism. Arch. of neurol. from the pathol. lab. London County Asylums, Vol. 3, **1907**.

Carver, The relation of ulcerative colitis to dysentery. Brit. med. journ., **1906**, Vol. 2, 75.

[1] Castellani, A., Dysentery in Ceylon. Journ. Ceylon branch. Brit. med. journ., **1904**.

[2] — Some researches on the etiology of dysentery in Ceylon. Journ. of hyg., **1904**, p. 495.

[1] Celli, Etiologia della dissenteria ne suoi rapporti col B. coli e colle sul tossine. Annali d'igiene sperimentale, Nuvoa seria, Vol. 6, fasc. 2, **1896**.

[2] — Zur Aetiologie der Dysenterie. Internationale Beiträge zur inneren Medizin. Zum 70. Geburtstage von E. v. Leyden, Bd. 1, Berlin **1902**.

Celli & Fiocca, Ueber die Aetiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 17, Nr. 9/10, **1895**.

Celli & Valenti, Nochmals über die Aetiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, **1899**.

Chantemesse, A., Le microbe de la dysenterie épidémique. Bull. de l'acad. de méd., Séance 22. VII. **1902**, und Presse méd., **1902**, Nr. 59.

[1] Chantemesse, A., & Widal, F., Sur le microbe de la dysenterie épidémique. Bull. de l'acad. de méd., 3. Sér., T. 19, 522, **1888**, und Semaine méd., **1888**.

[2] — — Ueber die Priorität der Entdeckung des Ruhrbacillus. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 12.

Chvostek, F., Zur Frage der Immunisierung per os. Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 14.

Collins, R., A study of the dejecta of normal children and of those suffering from acute and subacute diarrhea with reference to Bacillus dysenteriae. Journ. of inf. dis., Vol. 11, p. 620—626, **1905**.

[1] Conradi, Ueber lösliche, durch aseptische Autolyse erhaltene Giftstoffe von Ruhr- und Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 2.

[2] — Ueber eine Kontaktepidemie von Ruhr in der Umgegend von Metz. Festschrift zum 60. Geburtstage von Robert Koch, Jena **1903**.

Cordes, L., Results of the examination of fifty one cases of gastrointestinal disturbance in infants and children. Proceed. of the New York Pathol. Soc., Vol. 8, Nr. 5, **1911**.

Councilman & Lafleur, Amoebic dysenterie. Johns Hopkins Hospital Reports, Vol. 2, **1891**.

[1] Coyne, P., & Auché, B., Sérum antidysentérique polyvalent. Compt. rend. soc. Biol., T. 61, Nr. 26, p. 131—133, **1906**.

[2] — — Le sérum antidysentérique polyvalent. Bull. de l'acad. de méd., T. 58, Sér. 3, Nr. 32, **1907**.

[3] — — Action du sérum antidysentérique polyvalent sur les cobayes inoculés dans la cavité péritonéale avec des cultures du bacille dysentérique de Flexner. Compt. rend. soc. Biol., T. 64, Nr. 16, p. 829—831, **1908**.

[4] — — Action comparée du sérum de MM. Vaillard et Dopter et du sérum antidysentérique polyvalent sur les cobayes inoculés dans la cavité péritonéale avec des cultures du bacille dysentérique de Flexner. Compt. rend. soc. Biol., T. 64, Nr. 16, p. 831—833, **1908**.

[5] — — Les sérums antidysentériques polyvalents. Compt. rend. soc. Biol., T. 65, p. 629— 631, **1908**.

Curry, Dysenteric diseases of the Philippine islands with special reference to the ameba coli as a causative agent in tropical dysentery. Boston med. and surgical journ., **1901**, Nr. 8.

Cybulski, Aetiologie der Dysenterie (poln.). Przegl. lekarski, Nr. 18; Ref. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 21.

Dabney, Tropical dysentery. Therapeut. Gaz., **1902**, Nr. 4.

Dansauer, Erfahrungen und Beobachtungen über Ruhr in Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 11, H. 2, S. 45—64, **1907**.

Le Dantec, Dysenterie spirillaire. Compt. rend. soc. Biol., T. 55, Nr. 16, **1903**.

Deycke, Zur Aetiologie der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 1.

Deycke & Reschad-Effendi, Die Dysenterie in Konstantinopel. Für die Türkei: Selbstgelebtes und Gewolltes von Dr. Robert Rieder Pascha, Bd. 2. Jena, G. Fischer, **1904**.

Desai, V. G., The rational treatment of dysentery. Journ. of trop. med., Vol. 8, p. 328—329, **1905**.

[1] Dick, G., On institutional dysentery. Journ. of inf. dis., Vol. 8, Nr. 3, p. 386—398, **1911**.

[2] — On institutional dysentery. A study of the dysentery occurring at the Cook County institutions at Dunning, Tel. in 1910. Transact. Chicago pathol. soc., Vol. 8, Nr. 5, p. 141—143, **1911**.

Die Hagenauer Ruhrepidemie des Sommers 1908. Bearb. in d. Med. Abt., d. Kgl. Preuß. Kriegsminist. Veröffentl. a. d. Geb. d. Militärsanitätswesens, **1910**, H. 43.

Discussion on dysentery. Brit. med. assoc.; Journ. of tropical med., 15. Aug. **1902**.

Ditthorn, F., & Neumark, E., Ueber Coliparagglutination. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 54, Beiheft. Ber. über die 6. Tag. d. Fr. Verein. f. Mikrobiol., **1912**.

[1] Dörr, R., Beitrag zum Studium des Dysenteriebacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, H. 5, **1903**.

[2] — Beobachtungen über bacilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Orig., 1. Abt., Bd. 38, H. 4/5, **1905**.

[3] — Ueber das sogenannte Dysenterieaggressin. Wien. klin. Wochenschr., **1905**, 18. Jahrg., Nr. 42.

[4] — Das Dysenterietoxin. Vorläufige Mitteilung. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 41.

[5] — Ueber experimentelle Therapie der Dysenterie (nach gemeinsamen Untersuchungen mit R. Kraus). Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte, Meran 1905, 2. Teil, Leipzig **1906**.

[6] — Das Dysenterietoxin. Jena, G. Fischer, **1907**.

[7] — Ueber ungiftige dissoziierbare Verbindungen der Toxine. Wien. klin. Wochenschr., 20. Jahrg., **1907**, Nr. 1, S. 5—8.

[8] — Das Dysenterietoxin in Kraus u. Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Bd. 1, Jena **1908**.

[9] — Das Dysenterieantitoxin. Ebenda, Bd. 2.

[10] Dörr, R., Diskussionsbemerkungen. Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte zu Köln 1908, 2. Teil, H. 2, S. 572.
[11] — Dysenterietoxin und -Antitoxin. Handbuch d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf., 1. Ergänzungsband, Jena, G. Fischer, **1911**, S. 47—63.

Dombrowski, Zur Biologie der Ruhrbacillen. Arch. f. Hyg., Bd. 47, H. 3, **1903**.

di Donna, A., Untersuchungen über die bacilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 46, Heft 8, **1908**.

[1] Dopter, Ch., La phagocytose dans la dysenterie. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 4, Nr. 12, **1900**.
[2] — Effets expérimentaux de la toxine dysentérique sur le système nerveuse. Ann. de l'inst. Pasteur, 22. Juin **1905**.
[3] — La diarrhée simple, forme larvée de la dysenterie bacillaire. Gaz. des hôp., **1905**, Nr. 78 und Bull. soc. méd. des hôp., 7. Juillet **1905**.
[4] — Sensibilisatrice spécifique dans le sérum des animaux immunisés contre les bacilles dysentériques. Compt. rend. soc. Biol., T. 1, 459, **1905**.
[5] — Sensibilisatrice spécifique dans le sérum des malades atteints de dysenterie bacillaire. Compt. rend. soc. Biol., T. 1, 484, **1905**.
[6] — Précipitines spécifiques dans le sérum antidysentérique. Compt. rend. soc. Biol., T. 2, 69, **1905**.
[7] — Sensibilisatrice spécifique dysentérique dans le sérum des animaux vaccinés et des malades. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 19, Nr. 12, **1905**.
[8] — La dysenterie bacillaire. Bactériologie. Discussion sur l'unité spécifique. Bull. de l'inst. Pasteur, Année IV, **1906**, Nr. 1 et 2.
[9] — Vaccination antidysentérique expérimentale. Compt. rend. soc. Biol., T. 63, Nr. 30, **1907**.
[10] — Vaccination antidysentérique expérimentale. Compt. rend. soc. Biol., T. 64, 379, 26. X. **1907**.
[11] — Vaccination antidysentérique expérimentale par les voies digestives. Compt. rend. soc. Biol., T. 64, Nr. 17, **1908**.
[12] — Action antiendotoxique du sérum antidysentérique préparé par inoculation intraveineuse de cultures vivantes seules. Compt. rend. soc. Biol., T. 64, Nr. 24, **1908**.
[13] — Les dysenteries. Etude bactériologique. Paris, Doin et fils, **1908**.
[14] — La sérothérapie de la dysenterie. Bibliothèque de thérapeutique. Paris **1909**.
[15] — Vaccination préventive contre la dysenterie bacillaire. (Ses bases expérimentales.) Ann. de l'inst. Pasteur, T. 23, 677—691, **1909**.

Dopter, Ch., & Sicre, Notes étiologiques sur l'épidémie de dysenterie de la garnison de Paris 1904. Gaz. des hôp., **1905**, Nr. 64.

Dopter, Ch., & Repaci, G., La dysenterie bacillaire expérimentale par ingestion. Compt. rend. soc. Biol., T. 68, Nr. 2, p. 393—397, **1910**.

Dragosch, Die Serumbehandlung der Dysenterie (rumän.). Revista stiintelor medicale, **1906**, Juli-August. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 49.

Duncan, A discussion on dysentery. Brit. med. journ., **1902**, Nr. 2177, p. 841.

[1] v. Dungern, Die Antikörper. Jena **1903**.
[2] — Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, Heft 4, **1903**.

Dunham, E. K., A method of separation of colonies of Shiga's bacillus from the colon bacillus. Proc. of the New York pathol. soc., Vol. 2, Nr. 8, **1905**.

Duprey, Epidemic dysentery in Grenada during the latter months of the year 1901. Journ. of trop. med., 1. July **1902**.

Duval, Another member of the dysentery group. Journ. Amer. med. assoc., Vol. 43, 381, **1904**.

Duval, C. W., & Bassett, V. H., The etiology of the summer diarrheas of infants. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Heft 1, **1903** und Journ. of experimental medicine, **1903**.

Duval, Ch. W., & Shorer, E. H., Results of the examination of seventy-nine cases of summer diarrhoea. Proc. of the New York pathol. soc., Vol. 8, Nr. 5, **1905** und Bact. report studies from the Rockefeller institute, 2, **1904**.

Eckert, Hans, Bakteriologische Erfahrungen über die Ruhr in Nordchina. Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1906**, Nr. 7.

Eisenberg, Ph., Ueber die Verwandtschaft der verschiedenen Dysenteriestämme. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 43.

v. Eisler, M., & Löwenstein, E., Ueber Formalinwirkung auf Tetanustoxin und andere Bakterientoxine. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 61, Heft 3, **1911**.

Erskine, W. J. Adams, Asylum dysentery. Journ. of ment. sc., Vol. 57, Nr. 238, p. 492—499, **1911**.

[1] Escherich, Zur Aetiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, Nr. 13, **1899**.

[2] — Diskussionsbemerkungen in der Wiener Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 2, S. 101.

Eyre, Asylum dysentery in relation to B. dysenteriae. Brit. med. journ., **1904**, Nr. 2261.

Faichnie, N., Varieties, causation and treatment of dysentery on active service. Brit. med. journ., **1905**, p. 325—332.

La Fetra & Howland, A clinical study of sixty two cases of intestinal infection by the bacillus dysenteriae (Shiga) in infants. Med. News, **1904**, 12. März und Arch. of Petiadr. New York, März **1904**.

[1] Fink, G. H., Dysentery. Brit. med. journ., **1910**, p. 964—965.

[2] — Dysentery. Journ. of trop. med. and hyg., Vol. 13, Nr. 17, p. 265, **1910**.

[1] Firth, A comparative study of some dysentery bacilli. Journ. of the Roy. Army med. corps., Dec. **1903**.

[2] — An experimental inquiry concerning epidemic or bacillary dysentery. Transact. of the pathol. soc. London, Vol. 55, Nr. 3, **1904**.

Fischer, Hohn & Stade, Die Ruhrepidemie des Jahres 1909 in Essen. Klin. Jahrb., Bd. 23, Heft 1, S. 125—156, **1910**.

Fish, C., Bacillus dysenteriae. St. Louis Courier of med., Dec. **1902**.

Fisher, J. W., A study of normal and diarrheal stools for the detection of dysentery or allied organisms, with description of a new bacillus. Journ. of med. research., Vol. 16, Nr. 2, **1907**.

[1] Flexner, Report upon an expedition to investigate the diseases prevalent in the Philippines. Bull. of the John Hopkins Hospit., oct. **1900**.

[2] — On the etiology of tropic dysentery. Middleton-Goldsmith-Lecture, Philad. med. journ., Vol. 6, Nr. 9, p. 414—424, **1900**.

[3] — The Etiology of tropical dysentery. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, H. 19, **1900**.

[4] — Etiology of dysentery. Journ. of the Amer. med. ass., 5. I. **1901**.

[5] — A comparative study of dysenteric bacilli. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, H. 12, **1901**, und Univ. of Pennsylvania Bull., August **1901**.

[6] — Bacillary dysentery. Therapeut. Gaz., **1902**, Nr. 4.

Flexner & Holt, Bacteriological and clinical studies of the diarrheal diseases of infancy from the Rockefeller institute for medical research. New York **1904**.

Flexner, S., & Sweet, E., The pathogenesis of experimental colitis and the relations of colitis in animals and man. Journ. of exper. med., 1. VIII. **1906**, fasc. 4, p. 514—535.

[1] Ford, J. H., The treatment of dysentery. Journ. of trop. med., Vol. 7, Nr. 14, **1904**.

[2] — The classification and distribution of the intestinal bacteria in man. Stud. from the Royal Victoria Hosp. Montreal, Vol. 1, Nr. 5, **1903**.

Forster, W. H. C., A preliminary note on the application of vaccinotherapy to dysentery. Ind. med. Gaz., Vol. 42, Nr. 6, **1907**.

Foulerton, The etiological significance of Bacillus dysenteriae (Flexner) as tested by the agglutinative reaction with the serum of patients suffering from dysenteric symptoms. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, H. 5, **1902**.

Friedberger, E., & Reiter, H., Ueber die Anaphylatoxinbildung aus dem Dysenteriebacillus und Dysenterietoxin. Zeitschr. für Immunitätsforsch., 1. Teil, Orig., Bd. 11, Heft 5, **1911**.

Frost, W. D., & Swenson, Mary, W. (Universität von Wisconsin), Notiz über den thermischen Todespunkt von B. dysenteriae Shiga. Orig.-Ref. a. d. Sitz. d. Ges. amer. Bakteriologen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 38, H. 11/12, **1905**.

Frost, W. D., & Whitmann, R., Die Lebensfähigkeit des Bact. dysenteriae Shiga. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 37, H. 11/14, **1905**.

Fürth, E., Ueber die Agglutination mit Blutserum von Ruhrkranken des Jahres 1909 in Tsingtan. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, Nr. 18, S. 579—588, **1910**.

Gabritschewsky, G., Ueber die Technik der Immunisierung von Pferden gegen Dysenterie. Sektion f. Bakter. d. Kais. Ges. f. Naturk. in Moskau, 1. Nov. **1903**; Orig.-Ref., in Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 34, Nr. 16/17, **1904**.

Gabritschewsky, & Zeitlin, Ueber die Frage der Vaccination durch den Digestionsapparat. Orig.-Referat Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 36, H. 1/3, **1905**.

Gaethgens, W., Vergleichende Untersuchungen über die Agglutination von Bakterien der Typhus-Coligruppe und Dysenteriebacillen durch die homologen und heterologen Immunsera. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, H. 6, **1912**.

[1]Galli-Valerio, Zur Aetiologie und Serumtherapie der menschlichen Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 901, **1896**.

[2]— Notes de parasitologie et de technique parasitologique. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 39, 232, **1905**.

[3]— L'étiologie et la prophylaxie de la dysenterie bactérienne. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 45, Nr. 11, **1909**.

[4]— L'état actuel de nos connaissances sur le rôle des mouches dans la dissémination des maladies parasitaires et sur les moyens de lutte à employer contre elles. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54, H. 3, S. 193 ff., **1910**.

[1]Gay, F. P., Vaccination and serum therapy against the bacillus of dysentery. Pennsylv. med. bull., **1902**.

[2]— The types of B. dysenteriae (Shiga) in relation to bacteriolysis and serum therapy. An experimental study. Ibid., Juli-August **1903**.

Gay, F. P., & Duval, C. W., Acute dysentery associated with the two types of Bacillus dysenteriae (Shiga). Ibid., Vol. 16, Nr. 5/6, **1903**.

Geirsvold, M., Dysenterieepidemien i Aaseral. Norsk Mag. for Lägevid., **1902**, p. 896.

[1]Gillitt, W., Notes on Forsters vaccine treatment of dysentery. Indian med. gaz., Vol. 43, Nr. 1, **1908**.

[2]— The influence of dysentery on the incidence and mortality of tubercle of the lung. Ind. med. gaz., Vol. 45, Nr. 12, p. 490—493, **1910**.

[3]— More notes on jail dysentery. Ind. med. gaz., Vol. 46, Nr. 4, p. 129—132, **1911**.

[1]Gioseffi, M., Ein epidemiologischer Beitrag zur bacillären Dysenterie. Allgem. Wien. med. Zeitg., **1905**, Nr. 37—41.

[2]— La dissenteria nell' Istria e a Trieste. Gaz. d. osp. e d. clin., **1910**, Nr. 10, p. 97—112.

Göbel, Fall von Dysenterie in China aquiriert. Algem. med. Zentralzeitung, 75. Jahrg., Nr. 11, S. 195—196, **1906**.

Gray, St. G., Dysentery or dysenteric diarrhoea in West Africans Prisons. Dubl. journ. of med. sc., Ser. 3, Nr. 464, p. 89—95, **1910**.

Grigorieff, A. W., Zur Frage der Mikroorganismen bei Dysenterie. Woenno med. journ., T. 71, **1891** (russisch); Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 12, H. 24, **1892**.

[1]Grijns, G., Over het voorkomen van bacillaire dysenterie in Nederlandsch Indië. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indië, Deel 48, **1908**.

[2]— Over het voorkomen van bacillaire dysenterie in Nederlandsch-Indië II. Ebenda, Deel 49, Afl. 2/3, **1909**.

Guerbet, M., Le bacille dysentérique dans une épidémie en Seine-Inférieure. Compt. rend. soc. Biol., T. 58, Nr. 18, **1905**.

Guggisberg, H., Ueber Veränderungen am Zentralnervensystem bei experimenteller Dysenterievergiftung der Kaninchen. Arb. a. d. Inst. z. Erf. d. Inf.-Krankh. in Bern, **1908**, H. 1.

[1]Guibaud, La dysenterie. Maladie septicémique. Presse méd., 19. IX. **1903**.

[2]— La parasitologie de la dysenterie. Arch. de méd. nav., T. 89, Nr. 5, **1908**.

Guiteras, J., & Agramonte, A., La dysenteria y la Anquilostomiasis en el Asylo de dementes de Mazorra. Rev. de med. trop., Juni **1905**. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, Nr. 12, **1905**.

Haasler, Ueber die Folgeerkrankungen der Ruhr. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 2 u. 3.

Hagemann, Die Ruhr in Städtel-Leubus und allgemeine Betrachtungen über die „Pseudodysenterie der Irren". Klin. Jahrb., Bd. 25, H. 3, **1911**.

Händel, Zur Differenzierung der Ruhrbakterien mittels der Agglutination, der Komplementablenkung und der bakteriotropen Immunserumwirkung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 28, H. 2, **1908**.

Haenisch, Ueber „Ruhr" in Irrenanstalten. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 60, H. 2, **1908**.

Hartung, C. Ueber die Lokalbehandlung der Ruhr und ruhrähnlicher Erkrankungen mit desinfizierenden Eingießungen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 64, H. 5/6, S. 383—402, **1911**.

Hastings, A clinical study of the bacillus dysenteriae in Boston and Vicinity. Journ. of the Amer. med. ass., 30. IV. **1904**.

Hata, S., Ueber die durch bestimmte organische Salze verursachten Degenerationserscheinungen bestimmter Bakterienarten. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 46, H. 4, **1908**.

[1] Hawkins, H. P., Natural history of ulcerative colitis and its bearing on treatment. Brit. med. journ., **1909**, Vol. 1, 765—770.

[2] — The identity of British ulcerative colitis and tropical bacillary dysentery. Ibid., Vol. 2, 1331.

Hehewerth, F. H., Bacillaire dysenterie te Magelang. Geneesk. Tijdschr. vor Nederl.-Indië, Deel 50, 563—609, Afl. 5, **1910**.

Heller, Ist bei der Dysenterievergiftung wesentlich ein echtes Toxin oder ein Endotoxin beteiligt? Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft S. 30, **1908**.

Hennon, L., Des gastro-entérites du nourisson. Thèse Paris (Bouvald-Jouve), **1906**.

[1] Hetsch, H., Weiteres zur kulturellen Differenzierung der Ruhrbacillen gegenüber ruhrähnlichen Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, H. 6, **1903**.

[2] — Ueber die Differenzierung der wichtigsten Infektionserreger gegenüber ihnen nahestehenden Bakterien. Klin. Jahrbuch, **1904**.

Heuser, K., Atypische Bacillenruhr in einer Irren-Heil- und Pflegeanstalt. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 39.

Hewes, H. F., Treatment of acute dysentery by intestinal irrigation with a five per cent solution of silver nitrate. Boston med. and surg. journ., 21. April **1910**.

Hewlett, R. T., The etiology of epidemic diarrhoea. Journ. of prevent. med., Vol. 13, Nr. 8, **1905**.

Hida, O., & Toyoda, H., Aktive Immunisierung per os. Saikin-gaku-zasshi, **1907**, Nr. 138. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, H. 11/13, **1908**.

Hilgermann, Zur Kasuistik der Pseudodysenterie. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 46.

Hillebrecht, G., Ueber ruhrartige Erkrankungen in Deutsch-Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, Nr. 9, **1905**.

Hirokawa, Ueber den Keimgehalt der menschlichen Galle und ihre Wirkung auf Bakterien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, Heft 1, **1910**.

Hirsch, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie, 2. Aufl., Stuttgart **1886**.

[1] Hiss, New and simple media for the differentiation of the colonies of typhoid, colon and allied bacilli. Journ. of med. res., Vol. 8, 148, **1902**.

[2] — On fermentative and agglutinative characters of bacilli of the „dysentery group". Journ. of med. res., Vol. 13, Nr. 1, **1904**.

Hiss, Ph. H., & Russel, F. F., A study of a bacillus resembling the bacillus of Shiga from a case of fatal diarrhea in a child; with remarks on the recognition of dysentery, typhoid and allied bacilli. Med. news New York, Vol. 82, Nr. 7, **1903** und Proc. of the New York pathol. soc., Vol. 2, Nr. 8, **1903**.

Holton, C. C., Chirurgische Dysenteriebehandlung. Military surg., Vol. 21, Nr. 4, **1907**.

Hoppe-Seyler, G., Dysenterie und Amöbenenteritis. Die deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts von E. v. Leyden und F. Kemperer, Bd. 2, 6. Vorl., Berlin **1901**.

Howland, J., The pathological anatomie of the Shiga bacillus infections of the intestines in infants. Proc. of the New York pathol. soc., Vol. 3, Nr. 5, Oct. 1903 und Med. news, 5. March **1904**.

Irimescu, S., Die Serotherapie der Dysenterie (rumän.). Revista stiintelor med., Jan. **1906**. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 16.

Janowski, Zur Aetiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, Nr. 37, **1897**.

[1] Jehle, L., Ueber den bakteriologischen Befund bei Dysenterie im Kindesalter. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., in Wien, 4. II. **1904**.

[2] — Neue Beiträge zur Bakteriologie und Epidemiologie der Ruhr im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 62, Heft 4, **1905**.

[3] — Zwei mit „Kruseserum" geheilte Dysenteriefälle. Münch. med. Wochenschrift, **1906**, Nr. 2, S. 101.

Jehle, L., & Charleton, G. A., Ueber epidemische und sporadische Ruhr im Kindesalter. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 24, Heft 8, **1905**.

Jenkins, E., Dysentery: its causation, varieties and treatment on active service. Brit. med. journ., **1905**, p. 323—325.

Jochmann, G., Dysenterie (Ruhr) im Handbuch der internen Medizin von Mohr & Staehelin, Berlin, Verlag Springer, **1911**.

[1] Jürgens, S., Zur Aetiologie der Ruhr. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 46.

[2] — Untersuchungen über die Ruhr. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 51, Heft 5 und 6, **1904**.

[3] — Ueber Amöbenenteritis und ihre Beziehungen zur epidemischen Ruhr. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 50.

[4] — Die Amöbenenteritis und ihre Beziehungen zur Dysenterie. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap., Bd. 4, 769, **1907**.

Kanel, W., Zur Serumtherapie der Dysenterie (russ.). Medizinsk Obosr., **1904**, Nr. 24.

Karasawa, M., Zur Wirkung des Dysenterietoxins auf das Zentralnervensystem. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., 1. Abt., Orig., Bd. 6, Heft 2/3, S. 390—400, **1910**.

Karim-Khan, La dysenterie bacillaire et la dysenterie amibienne (étude générale). Thèse de Lyon, **1908**.

Karlinski, J., Ueber Serotherapie der Ruhr. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 19, 1550, **1906**.

[1] Kartulis, Zur Aetiologie der Dysenterie in Aegypten. Virch. Arch., Bd. 105, **1886**.

[2] — Zur Aetiologie der Leberabszesse. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, Heft 25, **1887**.

[3] — Einiges über die Pathogenese der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, Heft 11, **1891**.

[4] — Behandlung der Dysenterie. Handbuch der Therapie innerer Krankheiten von Penzoldt-Stinzing, Bd. 1, Jena **1892**.

[5] — Dysenterie in der speziellen Pathologie und Therapie von Nothnagel, Bd. 5, III. Teil, Wien **1896**.

[1] Kazarinow, G. N., Bacillus Shiga als Erreger der Ruhr (russ.). Russky Wratsch, **1903**, Nr. 41.

[2] — Ueber die Rolle des Shiga-Bacillus als Erreger der Dysenterie. Arch. f. Hyg., Bd. 50, Heft 1, **1904**.

Kemp, Ueber Paradysenterie. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 57, Heft 3, **1907**.

[1] Kendall, A. J., Bacillary dysentery. Boston med. and surg. journ., 2. March **1911**.

[2] — Certain aspects of the bacteriology of bacillary dysentery. Boston med. and surg. journ., 8. Sept. **1910**.

[1] Kendall, A. J., & Walker, A. W., The flora of bacillary dysentery. Boston med. and surg. journ., 23. Febr. and 2. March **1911**.

[2] — — The isolation of bacillus dysenteriae from stools. Journ. of med. research., Vol. 23, Nr. 3, p. 481—485, **1910**.

Ker, C. B., Etiology of epidemic dysentery. Scottish med. and surg. journ., Vol. 13, **1903**.

Kiewiet de Jonge, Nauta, Schorrel, Rapport betreffende het dysenteriemiddel van dem Heer Mazaraki. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indië, Deel 46, Afl. 4, p. 425—438, **1906**.

[1] Kikuchi, Y., Untersuchungen über den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Arch. f. Hyg., Bd. 52, Heft 3/4, **1905**.

[2] — Untersuchungen über das Dysenterieaggressin. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 15.

[3] — Ueber die Aggressinimmunität gegen den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Wien. klin. Wochenschr., 18. Jahrg., **1905**, Nr. 17.

[4] — Weitere Erfahrungen über Aggressinimmunität gegen den Shiga-Kruseschen Dysenteriebacillus. Arch. f. Hyg., Bd. 54, Heft 4, **1905**.

Kitasato, Prophylaxis und Vernichtung der Dysenterie, der Cholera und des Typhus. Saikin-gaku-zasshi (jap.), **1903**, Nr. 89. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 34, Heft 12/13, **1904**.

Klebs, Die allgemeine Pathologie oder die Lehre von den Ursachen und dem Wesen der Krankheitsprozesse. I. Teil, Jena **1887**.

[1] Klein, Notiz über den Dysenteriebacillus und das Dysenterietoxin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, Heft 2, S. 201, **1906**.

[2] — Ueber die löslichen Giftstoffe der Ruhrbacillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 44, Heft 2, **1907**.

Klopstock, Beitrag zur Differenzierung von Typhus-, Coli- und Ruhrbacillen. Berl. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 34.

Knobel, Bernard, On the etiology of asylum dysentery. Journ. of ment. sc., Vol. 52, Nr. 217, p. 317—345, **1906**.

Knöpfelmacher, Wilhelm, Ueber Paradysenterie und gleichartige Erkrankungen des Kindesalters. Med. Klin., 4. Jahrg., Nr. 34, **1908**.

[1] Knox, J. H. M., A contribution to the study of summer diarrheas of infancy. Journ. Amer. med. assoc., Vol. 41, 173, **1903**.

[2] — A contribution of the study of the summer diarrheas of infancy. Journ. Amer. med. assoc., 18. July **1904**.

Knox, M., & Shorer, E. H., The relation of types of diarrhoea in children to strains of B. dysenteriae. Journ. of exper. med., Vol. 8, 377, **1906**.

Kobert, Beiträge zur Ruhrdiagnose. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, Heft 16, **1910**.

Koch, R., & Gaffky, Bericht über die Erforschung der Cholera 1883. VI. Anlage, S. 65 im 3. Bd. d. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1884**.

[1] Kolle, W., Milchhygienische Untersuchungen. Klin. Jahrb., Bd. 13, **1904**.

[2] — Ueber die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft S. 27, **1908**.

[1] Kolle, W., Heller, O., & de Mestral, V., Die Wertbestimmung des Dysenterieserums. Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 34, Nr. 19, **1908**.

[2] — — — Untersuchungen über Dysenterietoxine, das Dysenterieserum und seine Wertbestimmung. Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern und den wissenschaftlichen Laboratorien des Schweizer Serum- und Impfinstituts, **1908**, Heft 1.

Kolle, W., Krumbein, F., & Schürmann, W., Die Technik der Immunisierung größerer Tiere und der Serumgewinnung in den Laboratorien des Schweizer Serum- und Impfinstituts. Arb. a. d. Inst. f. Erforsch. d. Infektionskrankh. i. Bern, **1910**, Heft 6, S. 74.

Konrich, Fr., Ueber eine isoliert gebliebene Epidemie bacillärer Ruhr in Mitteldeutschland und einen dabei gefundenen zwischen den Typen Shiga-Kruse und Flexner stehenden Bacillus. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 60, H. 2, **1908**.

Koraen, G., Zur Biologie des Erregers des Darmtyphus. Diss. Stockholm **1907**.

Korentschewsky, W., Zur Frage der mandschurischen Dysenterie (russ.). Russky Wratsch, **1904**, Nr. 46/47. Autorref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 37, H. 7/10, **1905**.

Korschun, S., Ueber Antagonismus zwischen normalen und immunen bakteriziden Sera. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 33.

Kostenko, Zur Behandlung der Dysenterie (russ.). Russky Wratsch, **1906**, Nr. 24; Ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 51.

Köttgen, Ueber die 1899 in Barmen aufgetretene Ruhrepidemie. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege, 19. Jahrg., H. 6, **1900**.

Krägel, G., Ueber die Ruhragglutinine, insbesondere über ihr Verhalten in Krankenhäusern. Diss. med. Gießen, **1911**, und Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 58, H. 1, S. 48—63, **1911**.

[1] Kraus, R., Monatsschr. f. Gesundheitspflege, **1904**, Nr. 11, zit. nach Dörr, Das Dysenterietoxin in Kraus-Levaditis Handbuch, Bd. 1.

[2] — Ueber die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft S. 13, **1908**.

[3] — Ueber Beziehungen des Antitoxingehaltes antitoxischer Sera zu deren Heilwerte. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft S. 149, **1908**.

Kraus, R., & Baecher, St., Zur Frage der antitoxischen Wirkung des Dysenterieserums. Journ. of State Medicine, April u. Mai **1912**.

[1]Kraus, R., & Dörr, R., Ueber Dysenterieantitoxin. Wien. klin. Wochenschr., 18. Jahrg., Nr. 7, **1905**.

[2]— — Ueber experimentelle Therapie der Dysenterie. Wien. klin. Wochenschr., 18. Jahrg., Nr. 42, **1905**.

[3]— — Das Dysenterieserum. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 30.

[4]— — Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie der bacillären Dysenterie. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, H. 1, **1907**.

[5]— — Die Wertbemessung des Dysenterieserums. Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 34, Nr. 27, **1908**.

[6]— — Ueber Anaphylaxie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, S. 36, und Wien. klin. Wochenschr., **1908**.

Kriege, Ueber drei Ruhrepidemien in Barmen in den Jahren 1899 bis 1901. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 73, **1901**.

[1]Kruse, Die Ruhrgefahr in Deutschland, insbesondere im rheinisch-westfälischen Industriebezirk. Centralbl. f. allgemeine Gesundheitspflege, **1900**, Heft 5 u. 6.

[2]— Ueber die Ruhr als Volkskrankheit und ihren Erreger. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 40.

[3]— Weitere Untersuchungen über die Ruhr und die Ruhrbacillen. Ebenda, **1901**, Nr. 23 u. 24.

[4]— Der jetzige Stand der Dysenteriefrage. Deutsche Aerzte-Zeitg., **1902**, Nr. 2.

[5]— Die Blutserumtherapie bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 1 u. 3.

[6]— Zur Geschichte der Ruhrforschung und über Variabilität der Bakterien. Ebenda, **1903**, Nr. 12.

[7]— Aetiologie und Prophylaxe der Ruhr. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1904**, H. 12.

[8]— Neue Untersuchungen über die Ruhr. Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 33, Nr. 8 und 9, **1907**.

[9]— Diskussionsbemerkung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, S. 44, **1908**.

[10]— Die Verbreitung der Ruhr durch sogenannte „Dauerausscheider“ und „Bacillenträger“. Klin. Jahrb., Bd. 19, H. 4, **1908**.

[11]— Ueber Ruhrgifte und Ruhrserum. Verhandl. d. Ges. d. Naturf. u. Aerzte zu Köln, 2. Teil, H. 2, S. 570—572, **1908**.

[12]— Serumbehandlung der Dysenterie. Handb. d. Serumtherapie von Wolff-Eisner, **1910**.

Kruse & Döpner, Die Ruhr und ihre Bekämpfung. Bericht über die 29. Versammlung des deutschen Vereins f. öffentl. Gesundheitspflege in Danzig vom 14.—17. September 1904. Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1904**, Beil., Bericht über Versammlungen, Nr. 12.

Kruse & Pasquale, Untersuchungen über Dysenterie und Leberabsceß. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 16, H. 1, **1894**.

Kruse, Rittershaus, Kemp & Metz, Dysenterie und Pseudodysenterie. Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., Bd. 57, H. 3, **1907**.

Kühnemann, Neuere klinische Erfahrungen über Ruhr. Deutsche med. Zeitschrift, 25. Jahrg., Nr. 35, **1904**.

Kuenen, W. A., Die pathologische Anatomie der Amoebiasis, verglichen mit anderen Formen von Dysenterie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beiheft, Nr. 7, **1909**.

[1]Kuhn, Ph., Gildemeister & Woithe, Ueber bakteriologische Beobachtungen bei Irrenruhr, insbesondere über die Erscheinungen der Paragglutination. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 31, H. 2, S. 394—430, **1911**.

[2]— — — Nachtrag zu der Arbeit „Ueber bakteriologische Beobachtungen bei Irrenruhr, insbesondere über die Erscheinungen der Paragglutination. Ebenda, Bd. 38, H. 3, S. 399—401, **1911**.

[1]Kuhn, Ph., & Woithe, F., Mitteilungen über bakteriologische Befunde bei Ruhrfällen. Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1909**.

[2]— — Ueber eigenartige bakteriologische Befunde bei Ruhrkranken. Med. Klin., **1909**.

[3]— — Mitteilungen über bakteriologische Befunde bei Ruhrfällen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 44, Beiheft, **1909**.

[1] Küster, E., Ein Dysenteriebacillenträger. Münch. med. Wochenschr., 55. Jahrg., Nr. 35, **1908**.
[2] — Diskussionsbemerkung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, S. 61, **1908**.
Laptesch, N., Epidemien von Dysenterie, in ihrer Ausdehnung eingeengt durch Anwendung des antidysenterischen Serums (rum.). Revista stiintelor med., Nov./Dez. 1910; Ref. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 32.
[1] Leiner, Ueber epidemische Dysenterie, speziell im Kindesalter. Mitt. d. Ges. f. innere Med. u. Kinderheilk. in Wien, 11. II. **1904**. Wien. klin. Wochenschrift, **1904**, Nr. 10.
[2] — Ueber bacilläre Dysenterie, speziell im Kindesalter. Arb. d. Karolinen-Kinderspital in Wien. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 25 u. 26.
[3] — Ueber einige atypische Dysenteriestämme. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 43, H. 8, **1907**.
[1] Lentz, O., Vergleichende kulturelle Untersuchungen über die Ruhrbacillen nebst Bemerkungen über den Lackmusfarbstoff. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 41, H. 3, **1902**.
[2] — Weitere Beiträge zur Differenzierung des Shiga-Kruseschen und des Flexnerschen Bacillus. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43, **1903**.
[3] — Ueber die im Sommer 1905 in St. Johann-Saarbrücken beobachtete Ruhrepidemie. Klin. Jahrb., Bd. 17, H. 3, **1907**.
[4] — Diskussionsbemerkung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, S. 61, **1908**.
[5] — Dysenterie, Handbuch von Kolle-Wassermann, 1. Aufl., Bd. 2, **1903**.
[6] — Immunität bei Ruhr. Ebenda, Bd. 4, **1904**.
[7] — Dysenterie. Ebenda, 2. Ergänzungsband, **1910**.
[8] — Die Bedeutung der Keimträger in Irrenanstalten. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1911**, H. 1, und Ber. über d. 4. intern. Kongr. z. Fürsorge f. Geisteskranke in Berlin, 1910. Halle, Marhold, **1911**.
Liefmann, H., & Nieter, A., Ueber Ruhr bei Irren. Münch. med. Wochenschrift, 53. Jahrg., Nr. 43, **1906**.
Lim, N. F., Bacillaire dysentery te Semarang. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië, Deel 47, 657, **1908**.
Lösch, Massenhafte Entwickelung von Amöben im Dickdarm. Virch. Arch., Bd. 65, **1875**.
[1] Lösener, Zur Aetiologie der in Ostpreußen heimischen Ruhr. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, S. 59, und Orig., Bd. 48, H. 3, **1909**.
[2] — Beiträge zur Aetiologie der Bacillenruhr. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 55, H. 4, S. 257—266, **1910**.
Löwenthal, W., Serologische und bakteriologische Befunde bei Ruhruntersuchungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 72, H. 2, S. 250—274, **1912**.
[1] van Loghem, Over bacillaire dysenterie in Deli. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indië, Deel 49, Afl. 1, **1909**.
[2] — Ueber bacilläre Dysenterie in Niederländisch-Ostindien. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**, Heft 15.
[3] — Bacilläre Dysenterie und andere nicht durch Amöben verursachte Krankheiten des Dickdarms in Deli. Janus, Jahrg. 15, S. 318—332, **1910**.
van Loghem, J. J., & Schüffner, W., Invoer in Deli von bacillaire dysenterie, afkonstig von Java. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl.-Indië, **1910**.
Logie, W. J., The action of dysentery bacilli on nitrites and nitrates. Journ. of hyg., Vol. 10, Nr. 2, p. 143—154, **1910**.
Long, Tropical dysenteries. New York med. journ., **1901**.
Lowrey, J. M., Medical treatment of dysentery. Alabama med. journ., **1910**, Februar.
Lucas, W. P., & Amoss, H. L., Vaccine therapy in prevention of dysentery in infants. Journ. of exper. med., Lancaster, Vol. 13, Nr. 5, **1911**.
Lucas, W. P., Fitzgerald, J. G., & Shorer, E. H., Methods of serum diagnosis in bacillary dysentery (infektious diarrhoea) in infants. Journ. Amer. med. assoc., Vol. 54, Nr. 6, p. 441—446, **1910**.
[1] Lucksch, F., Ueber eine Dysenterieepidemie. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 28.
[2] — Ueber aktive Immunisierung des Menschen gegen bacilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 45, H. 4, **1908**.

[1] LÜDKE, H., On the dysentery toxin. Journ. of pathol. and bact., August **1905**.
[2] — Untersuchungen über bacilläre Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 38, H. 3, **1905**; Bd. 39, H. 5 u. 6; Bd. 40, H. 1, 3 u. 4, **1906**.
[3] — Ueber die Gewinnung von Dysenterietoxin. Berl. klin. Wochenschr., 43. Jg., Nr. 1, **1906**.
[4] — Beobachtungen über die bacilläre Dysenterie im Stadtkreise Barmen (1904 und 1905). Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 5 und 6.
[5] — Die Bacillenruhr. Jena, Gustav Fischer, **1911**.
[1] LUNZ, R., Ueber die Erreger der bacillären Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 56, Heft 1, S. 28—40, **1910**.
[2] — Zur Differenzierung der Dysenteriebacillen mittelst der Komplementablenkungsmethode. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 55, Heft 2, S. 168—172, **1911**.
MACALISTER, G. H. K., Dysentery carriers. Brit. med. journ., **1910**, p. 1506—1508.
[1] MCWEENEY, E. J., Asylum dysentery. Royal acad. of med. in Ireland, 14. April **1905**. Brit. med. journ., **1905**, Vol. 1, 943.
[2] — The discovery of Shiga's Bacillus in English Dysentery. Brit. med. journ., **1906**, Vol. 1, 1564.
MAGGIORA, Einige mikroskopische und bakteriologische Beobachtungen während einer epidemischen dysenterischen Dickdarmentzündung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, Nr. 6/7, **1892**.
MAILLE, Une épidémie de dysenterie à Cherbourg. Arch. de méd. nav., T. 89, Nr. 2, **1908**.
MANICATIDE, Sur la présence des bacilles dysentériques dans la colite infantile. Compt. rend. soc. Biol., T. 65, 525, **1908**.
[1] MARKWALD, Ein Fall von epidemischer Dysenterie beim Fötus. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 48.
[2] — Ueber seltene Komplikationen der Ruhr. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 53, 321, **1904**.
MARSHALL, W., Case of acute sporadic dysentery in a child associated with the presence of Bacillus dysenteriae (Flexner). Journ. Roy. Army med. corps, Vol. 12, 556, **1909**.
MARSHALL & KNOX, Modification of bacillus dysenteriae after cultivation in agglutinating serum. Journ. of med. res., Vol. 15, Nr. 3, **1906**.
[1] MARTINI, Ueber hohe Grade von Lebensdauer bei Typhus-, Paratyphus B-, Aertryck-, Gärtnerscher Enteritis- und bei Ruhrbakterien des Typus Shiga-Kruse, Flexner und Y. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 65, 121—126, **1910**.
[2] — Ueber die Erreger der epidemischen Darmerkrankungen Tsingtaus im Sommer 1908. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, Heft 11, **1910**.
[3] — Mikrobiologische Erfahrungen bei den epidemischen Darmerkrankungen des Schutzgebietes Kiautschou und der Provinz Schantung in den Jahren 1907—1911. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 69, Heft 2, **1911**.
MARTINI & LENTZ, Die Differenzierung der Ruhrbacillen mittelst der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 41, Heft 3, **1902**.
MARX, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. Bibliothek v. Coler, Bd. 11, Berlin **1902**.
MASON, CH. F., Bacillary dysentery (Shiga). Journ. of the Amer. med. assoc., 25. July **1903**.
MAUREL, E., Conservation de la reproductivité du vibrion du choléra et du bacille de la dysenterie sur les charcuteries. Compt. rend. soc. Biol., T. 1. 37, **1911**.
[1] MAYER, O., Zur Epidemiologie der bacillären Dysenterie. Vortr. im ärztl. Verein Würzburg am 7. IV. 1910. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 21, S. 1155.
[2] — Zur Epidemiologie und Bakteriologie der Pseudodysenterie. Klin. Jahrbuch, Bd. 23, H. 1, S. 157—188, **1910**.
[3] — Zur Bekämpfung gesunder Ausscheider von Dysenteriebacillen. Münch. med. Wochenschr., 57. Jahrg., Nr. 49, S. 2566—2568, **1910**.
Medizinalberichte über die Deutschen Schutzgebiete, Deutsch-Ostafrika, Kamerun, Togo, Deutsch-Südwestafrika, Neu-Guinea, Karolinen-, Marschall-Inseln und Samoa für das Jahr 1905/6. Herausgegeben vom Reichskolonialamt. Berlin, Mittler & Sohn, **1907**.

Medizinalberichte über die Deutschen Schutzgebiete für das Jahr 1906/07 und 1907/08. Abschnitte Ruhr. Herausgegeben vom Reichskolonialamt. Berlin, E. S. Mittler & Sohn, **1908** und **1909**.

Merrem, Stand der Ruhrforschung in ätiologischer und prophylaktischer Beziehung. Sammelreferat. Vierteljahresschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, Bd. 40, Heft 3, **1910**.

Messerschmidt, Th., Ueber das Vorkommen von Bakterien der Ruhrgruppe (Typus Y) in der Außenwelt. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 39.

Métin, Recherches sur l'étiologie de la dysenterie des pays chauds. Ann. d'hyg. et de méd. col., **1902**, H. 4.

Momose, Ueber Dysenterie in Korea. Saikun-gaku-zasshi (jap.), **1905**, Nr. 111; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, Nr. 23/25, **1906**.

Moore & Williams, Growth of the Bacillus tuberculosis and other organisms in different percentages of oxygen. Biochem. journ., Vol. 6, 177—190, **1909**.

Moreul, Th., Les bactéries de la dysenterie bacillaire. Lons-le-Saunier, **1910**.

Moreul & Rieux, Du bacille dysentérique, sa constance dans la dysenterie, ses caractères différentials. Compt. rend. soc. Biol., T. 53, **1901**.

[1] Morgan, H. de R., Upon the bacteriology of the summer diarrhoea of infants. Brit. med. journ., **1906**, Vol. 1, 908 und **1907**, Vol. 2, 16.

[2] — The differentiation of the mannit-fermenting group of B. dysenteriae with special reference to strains isolated from various sources in this country. Journ. of hyg., Vol. 11, Mars **1911**, p. 1.

Morgan, H. de R., & Ledingham, J. C. G., The bacteriology of summer diarrhoea. Proc. royal soc. of med., Vol. 2, 133, **1909**.

Morgenroth, Ueber Ruhruntersuchungen in China, im besonderen über die Bakterienarten, die bei chinesischer Ruhr gefunden und durch Blutserum agglutiniert wurden. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, H. 4, **1904**, und Verhandl. d. Naturf. in Kassel 1903, Bd. 2, med. Abt., **1904**.

Morgenroth & Bassenge, Bericht über die zu Tientsin ausgeführten Arbeiten. Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1901**, S. 555.

Morgenroth & Eckert, Zweiter Bericht aus dem bakteriologischen Laboratorium des ostasiatischen Expeditionskorps. Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1902**, Nr. 2.

Moses, Ueber Dysenterieserum und seine Wertbestimmung. Mem. d. Inst. Oswaldo Cruz, Bd. 2, H. 2, **1910**.

Mühlmann, M., Untersuchungen über Dysenterie und verwandte Formen. Mutationsversuche. Arch. f. Hyg., Bd. 69, H. 4, **1910**.

[1] Müller, R., Ueber mutationsartige Vorgänge bei Typhus-, Paratyphus- und verwandten Bakterien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, S. 57, **1908**.

[2] — Mutationen bei Typhus- und Ruhrbakterien. Mutation als spezif. Kulturmerkmal. Centralbl. f. Bkt., 1. Abt., Orig., Bd. 58, H. 2, **1911**.

Müller, Th., Ueber den bakteriologischen Befund bei einer Dysenterieepidemie in Südsteiermark. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, H. 12, **1902**.

Musser, Notes on tropical dysentery. Journ. of the Amer. med. ass., **1901**.

Myers, G. Th., Summer diarrhea in infancy. Med. Record, Vol. 59, Nr. 22, p. 875—878, **1906**.

Nakanishi, Ueber den Bau der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, H. 3, **1901**.

Nash, J. T. C., The prevention of summer (or epidemic) diarrhoea. Practitioner, Vol. 76, Nr. 5, p. 699—710, **1906**.

Natonek, D., Zur Frage der Paradysenteriebacillen (Deycke-Kruse). Wien. klin. Wochenschr., 25. Jahrg., Nr. 19, **1912**.

[1] Negri, A., & Pane, D., Eine Dysenterieepidemie in der Provinz Pavia. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, H. 1, **1906**.

[2] — — Ueber eine Dysenterieepidemie in der Gemeinde Pieve Albignola. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 17, S. 847; Ref. a. d. Gazz. degli Ospedali, **1905**, Nr. 148.

[3] — — Una epidemia di dissenteria nella Provincia di Pavia. Arch. per le sc. med., Vol. 30, Nr. 3, **1906**.

[4] — — Ulteriori osservazioni sulla dissenteria epidemica nella Provincia di Pavia. Boll. d. soc. med.-chir. di Pavia. Sed. d. 30. XI. 1906, Pavia **1907**.

NEISSER, CL., Die Bedeutung der Bacillenträger in Irrenanstalten. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 47, und Bericht über den 4. intern. Kongreß zur Fürsorge für Geisteskranke in Berlin 1910. Halle, Marhold, **1911**.

NEISSER & SHIGA, Ueber freie Receptoren von Typhus- und Dysenteriebacillen und über das Dysenterietoxin. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 4.

NENNINGER, Ueber Herzerkrankungen bei Ruhr. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 7.

NEPOROSCHNY, L. D., Zur Bakteriologie der Ruhr. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 34, Heft 14/15, **1904**.

[1] NEUFELD, Diskussionsbemerkung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, S. 43, **1908**.

[2] — Diskussionsbemerkung. Ebenda, Bd. 50, Beiheft, S. 142, **1911**.

NEWMAN, E. A. R., Note on two cases of chronic dysentery treated with Forsters antidysenteric vaccine. Lancet, Vol. 74, Nr. 4420, **1908**, und Indian med. Gaz., Vol. 44, Nr. 5, p. 178—180, **1909**.

NICKEL, Ruhrepidemie des 1. Armeekorps 1906. Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1907**, H. 8 u. 9.

[1] NICOLLE, C., & CATHOIRE, Sur une épidémie de dysenterie bacillaire africaine. Etude de bacille dysentérique africain et d'un bacille dysentériforme. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis, **1906**, Fasc. 4, p. 142—154.

[2] — — Sur un bacille dysentérique d'une épidémie tunisienne. Compt. rend. soc. Biol., T. 60, Nr. 22, p. 1032, **1906**.

[3] — — Note sur un bacille dysentérieforme tunisien. Ibid., Nr. 23, p. 1057, **1906**.

[4] — — Action des sérums pathologiques ou expérimentaux sur le bacille dysentérique. Rapports entre la mobilité des microbes et leur pouvoir agglutinogène. Compt. rend. soc. Biol., T. 61, Nr. 30, **1906**.

OGATA, Zur Aetiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, Nr. 9/10, **1892**.

OHNO, Y. K., The types of bacilli of the dysentery group. Philippine journ. of sc., Vol. 1, Nr. 9, **1906**.

ORR, TH., An epidemic of dysenteric diarrhoea. Lancet, **1905**, Vol. 2, 1397.

ORTON, S. T., & DODD, W. L., Transmission of bacteria by flies with special relation to an epidemic of bacillary dysentery. Boston med. and surg. journ., 8. Dec. **1910**.

OSLER, Ueber die in Dysenterie und dysenterischem Leberabszeß vorhandene Amoeba. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, H. 23, **1890**.

OTTOLENGHI, D., Ueber eine neue Methode zur Isolierung der Choleravibrionen aus Faeces. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 58, Nr. 4, **1911**.

PACHNIO, Ueber einige aus Rußland eingeschleppte Fälle bacillärer Ruhr. Klin. Jahrb., Bd. 24, H. 4, S. 489—503, **1911**.

[1] PANE & LOTTI, Nuovi studi sull'infezione peritoneale. Ann. d'igiene sperim., **1907**.

[2] — — Ueber Angriffsstoffe (Aggressine). Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.

[1] PARK, W. H., On the interpretation of reaction of agglutination among the bacilli of dysentery. Med. record New York, Vol. 63, Nr. 9, **1903**.

[2] — The importance of the paradysentery bacilli. Journ. of infect. diseases, suppl. Nr. 1, p. 295—297, **1905**.

PARK, W. H., & CAREY, H. W., The presence of the Shiga variety of dysentery with notes upon the serum reactions obtained. Journ. of med. research., Vol. 9, Nr. 2, p. 180—190, **1903**.

PARK, W. H., & COLLINS, K. R., Specific and non specific or group agglutinins. Journ. of med. research., Vol. 12, 498—507, **1904**.

[1] PARK, COLLINS & GOODWIN, The dysentery bacillus group and the varieties which should be included in it. Journ. of med. res., **1904**, Nr. 81, p. 553.

[2] — — — Dysentery bacilli grouped according to their agglutination with sera rendered specific by the elimination of the less specific group agglutinins through absorption. Proc. New York path. soc., Vol. 8, 213, **1904**.

[3] — — — The results of investigation upon the etiology of dysentery and acute diarrhoea. Ibid., Vol. 8, Nr. 5, **1905**.

PARK & DUNHAM, A clinical and bacteriological study of a number of outbreaks of disease, due to the dysentery bacillus of Shiga. New York Univ. bull. of the med. sc., **1902**, p. 187.

Pease & Shaw, The etiology of the summer diarrheas of children and of dysentery of bacteriological origin. Alban. med. ann., Jan. **1904**.

Peju, G., & Rajat, H., Quelques nouveaux cas de polymorphisme de bacilles par l'iodure de potassium. B. de la psittacose, B. de la dysenterie (Vaillard & Dopter), B. enteritidis (Gärtner) etc. Compt. rend. soc. Biol., T. 1, Nr. 22, p. 1013, **1906**.

Pelz, Ueber Nitritbildung durch Bakterien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 57, Heft 1, **1911**.

Pernés, H., Dysenterie amibienne et dysenterie bacillaire. Thèses. Toulouse **1905**.

[1] Pfeiffer, R., Ueber die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft S. 1, **1908**.

[2] — Diskussionsbemerkungen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47, Beiheft S. 201, **1910**.

Pfeiffer, R., & Ungermann, E., Zur Antitoxinfrage bei der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 50, Heft 5, **1909**.

Pfuhl, E., Vergleichende Untersuchungen über die Haltbarkeit der Ruhrbacillen und der Typhusbacillen außerhalb des menschlichen Körpers. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 40, 555, **1902**.

Phalen, J. M., & Kilbourne, E. D., The bacteriology of an epidemic of bacillary dysentery. Milit. surg., Vol. 26, Nr. 3, **1910**.

Pilsbury, The degree to which substances agglutinating the dysentery bacilli are present in the blood of non-infected persons. Med. news (New York), **1903**, p. 1078.

Posselt & v. Sagasser, Ueber Beeinflussung der Agglutinine durch spezifische Absorption, nebst Bemerkungen über den Wert der Serodiagnostik bei Typhus und Dysenterie. Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Heft 24.

Pottevin, H., Action des différents bacilles dysentériques sur la mannite. Bull. soc. path. exot., T. 3, 20—21, **1910**.

Pridmore, W. G., Serum agglutination and acute dysentery. Ind. med. gaz., Vol. 38, Nr. 1, **1903**.

Quincke & Roos, Ueber Amöbenenteritis. Berl. klin. Wochenschr., **1893**, H. 45.

Raczynski, J., Untersuchungen über die Aetiologie der Dysenterie, mit Berücksichtigung von zwei Epidemien in Galizien im Jahre 1903. Wien. klin. Wochenschr., 17. Jahrg., **1904**, Nr. 33.

Rautenberg, E., Zur Bakteriologie der Ruhr. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 36, Heft 3, **1904**.

Ravaut & Dopter, Une épidémie de dysenterie bacillaire chez des macaques. Bull. de la soc. de path. exot., T. 2, Nr. 1, **1909**.

Richardson, M. W., The importance of animal experimentation in the development of our knowledge of dysentery, cholera and typhoid fever. Journ. Amer. med. assoc., Vol. 54, Nr. 8, p. 588—590, **1910**.

Richter, Ueber die Ursachen der Ruhrverbreitung. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1898**, Nr. 10.

Rimpau, W., Jahresbericht der Kgl. Bakteriologischen Untersuchungsanstalt München für das 1. Geschäftsjahr 1911. München, Verl. v. R. Oldenburg, **1912**.

Riss, Leon, Observations épidémiologiques sur une épidémie de dysenterie bacillaire. Thèse de Lyon, **1908**.

Roberts, W., The therapy of dyentery. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 40, Nr. 15, **1903**.

Roger, Bacille de la dysenterie nostras. Sem. méd., **1899**, p. 342.

[1] Rogers, Tropical or amoebic abscess of the liver and its relationship to amoebic dysentery. Brit. med. journ., 20. Sept. **1902** und Journ. of trop. med., Vol. 6, 16. Febr. **1903**.

[2] — Note on the bacteriology of dysentery and the value of the serum test in its differentation. Ind. med. gaz., Vol. 38, Nr. 2, **1903**.

[1] Romm, M. O., & Balaschow, A. J., Die Ruhrepidemien der Jahre 1910—1911 in Kiew und ihre Erreger. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 66, Heft 2/4, **1912**.

[2] — — Ueber Agglutinine im Krankenserum bei der Bacillenruhr. Ebenda, Bd. 66, Heft 5/6, **1912**.

Rosculet, V., Die Aetiologie und die ätiologische Therapie der epidemischen Dysenterie in Rumänien. Wien. klin. Wochenschr., 19. Jahrg., H. 35, **1906**.

ROSENAU, The thermal death points of pathogenic microorganisms in milk. Treasury Department. Public health and Marine-Hospital service of the United States. Hygien. Laboratory Bull., Jan. **1908**, Nr. 42.

[1]ROSENTHAL, L., Vortrag über Dysenterie vor der Kaiserl. Gesellschaft für Naturkunde in Moskau, 5. Okt. **1902**.

[2]— Zur Aetiologie der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 6.

[3]— Ueber das Dysenterietoxin. Sekt. f. Bakter. der Kaiserl. Gesellschaft für Naturkunde in Moskau, 1. Febr. **1903**.

[4]— Ueber die Serotherapie der Dysenterie. Ebenda, 1. Nov. Orig.-Ref. in Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 34, Heft 16/17, **1904**.

[5]— Das Dysenterietoxin (auf natürlichem Wege gewonnen). Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 7.

[6]— Ein neues Dysenterieheilserum und seine Anwendung bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 19.

[7]— Zwei Vaccinationsversuche gegen Dysenterie. Orig.-Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 36, Heft 1/3, **1905**.

ROTCH, TH. M., The diarrheas of infancy and early childhood. Amer. med., 7. Mai **1904**.

RUDNIK, M. A., Ein Beitrag zur Frage der Anwendung und des Erfolges des Dysenterie-Heilserums. Wien. klin. Wochenschr., Bd. 19, 1546, **1906**.

[1]RUFFER, M. A., & WILLMORE, J. G., The production of immunity against the dysentery toxin. Brit. med. journ., **1908**, Vol. 2, 1176.

[2]— — On the etiology of dysentery. Brit. med. journ., **1909**, Vol. 2, 462.

[3]— — The serum treatment of dysentery, with notes on the bacteriological diagnosis of dysentery. Brit. med. journ., **1910**.

[1]RUGE, R., Ueber Dysenterie in den Tropen. Verhandl. der Naturforscher in Kassel, Bd. 2, **1903**.

[2]— Zur Aetiologie und Verbreitungsweise der Dysenterie in den Tropen. Klin. therap. Wochenschr., **1903**, Nr. 46 und 47.

[3]— Bacillenruhr. Handbuch der Tropenkrankh. von MENSE, Leipzig **1905**.

SACHS-MÜCKE, Können lebende Dysenteriebacillen die Eiwand des frischen Hühnereies durchwachsen? Arch. f. Hyg., Bd. 62, 229—238, **1907**.

SACQUÉPÉE, Bull. de la soc. scient. et méd. de l'Ouest, **1904**.

SAISAWA, Ueber den modifizierenden Einfluß von kohlehydrathaltigen Nährböden auf Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 74, H. 1, **1913**.

SAUNDBY, ROBERT, A paper on endemic sporadic dysentery (with Shiga's bacillus) in England. Brit. med. journ., **1906**, Nr. 2371, p. 1325—1329.

SCHLAYER, Zur Diagnose des Leberabszesses nach Ruhr. Münch. med. Wochenschrift, 50. Jahrg., **1903**, Nr. 32.

SCHMIDT, G., Zur Frage der Widerstandsfähigkeit der Shiga-Kruseschen Ruhrbacillen gegen Winterfrost. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Heft 11, **1902**.

SCHOTTELIUS, ERNST, Ueber das Toxin und das Antitoxin der Dysenteriebacillen. Med. Klinik, 4. Jahrg., Nr. 32, **1908**.

SCHROETER & GUTJAHR, Vergleichende Studien der Typhus-Coli-Dysenteriebakterien im Anschluß an eine kleine Ruhrepidemie in Mitteldeutschland. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 58, Heft 7, **1911**.

SCHÜDER & PROSKAUER, Versuche mit dem fahrbaren Trinkwasserbereiter von Rietschel und Henneberg. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 40, 627, **1902**.

[1]SCHWARZ, H., The action of dysentery bacilli on nutrose media. Proc. of the New York pathol. soc., Vol. 4, Nr. 4, **1904**.

[2]— The results of bacteriological examinations of stools from cases of summer diarrhoe. Proc. of the New York pathol. soc., Vol. 8, Nr. 6, **1905**.

SCHWARTZE, W., Ueber Paradysenterie. Zeitschr. f. Med.-Beamte, 23. Jahrg., Nr. 17, p. 631—633, **1910**.

[1]SEITZ, A., Ueber Bakterienanaphylaxie. I. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, Heft 5, **1911**.

[2]— Ueber Bakterienanaphylaxie. II. Mitteilung. Ebenda, Bd. 14, H. 1, **1912**.

[1]SELTER, H., Das Dysenterietoxin. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47, 200—201, **1910**.

[2]— Ueber die Dysenteriegifte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 5, Heft 4, **1910**.

SERA, Y., Beiträge zur Biochemie des Dysenterie- und Pseudodysenteriebacillus. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 66, Heft 1, S. 141—161, **1910**.

[1] Shiga, K., Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan. (Vorl. Mitteilung.) Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, Heft 14, **1898**.
[2] — Ueber den Dysenteriebacillus (Bacillus dysenteriae). Ebenda, Bd. 24, H. 22 bis 24, **1898**.
[3] — Studien über die epidemische Dysenterie in Japan unter besonderer Berücksichtigung des Bacillus dysenteriae. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 43—45.
[4] — Weitere Studien über den Dysenteriebacillus. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 41, Heft 2, **1902**.
[5] — Ueber die Priorität der Entdeckung des Ruhrbacillus und der Serumtherapie bei der Dysenterie. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 7.
[6] — Ueber Versuche zur Schutzimpfung gegen die Ruhr. Ebenda, **1903**, Nr. 18.
[7] — Observations on the epidemiology of dysentery in Japan. Philippine journ. of sc., Vol. 1, Nr. 5, **1906**.
[8] — Observations sur l'épidémiologie dysentérique au Japon. Arch. de méd. nav., T. 86, Nr. 10 et 11, **1906**.
[9] — Ueber die Typen der Dysenteriebacillen und das universale Dysenterieserum. Saikin-gaku-zasshi (jap.), **1906**, Nr. 128. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 41, Heft 22/23, **1908**.
[10] — Report of the Japanese naval medical and sanitary features of the Russo-Japanese War (W. Braisted), Washington **1906**, p. 50.
[11] — Ueber die aktive Immunisierung per os (jap.). Saikin-gaku-zasshi, **1908**, Nr. 138. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Heft 11/13, **1908**.
[12] — Typen der Dysenteriebacillen, ihr epidemiologisches Verhalten und serotherapeutische Studien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 60, H. 1, **1908**.
[13] — Epidemiologische Betrachtungen über die Dysenterie in Japan. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 60, H. 1, **1908**.
Shorer, E. H., Etiologic factors in children's dysenteries. Journ. of the Kansas med. soc., July **1910**.
Siebert, Fliegen als Infektionsträger bei Darmerkrankungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Heft 5, **1908**.
de Silvestri, Contributo allo studio dell'etiologia della dissenteria. Rif. med., **1894**, Nr. 292.
Skschivan & Stefansky, Zur Frage der Serotherapie bei Dysenterie. Berl. klin. Wochenschr., 44. Jahrg., Nr. 6, **1907**.
[1] Simon, G., Ueber Nachuntersuchungen bei ehemaligen Ruhrkranken und Ruhrbacillenträgern. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 56, Heft 3/4, S. 241 bis 248, **1910**.
[2] — Die Ruhr im Elsaß. Straßb. med. Ztg., **1911**, H. 2.
Smith, R. M., Silver nitrate irrigations in treatment of infectious diarrhea in infants. Boston. med. and surg. journ., März **1911**.
Springfeld, Die Ruhrseuchen im Regierungsbezirk Arnsberg. Klin. Jahrb., Bd. 12, Heft 4, **1904**.
[1] Spronck, C. H. H., Onderzoekingen naar de aetiologie der acute dysenterie in Nederland. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., Deel 2, 896, **1901**.
[2] — Eine kleine Epidemie von Pseudodysenteria bacillaris zu Utrecht. Verslag omtent de verrichtingen von de Gesondheidscommissie der gemonte Utrecht over 1901. Ref. Baumgartens Jahresber., **1901**.
Staby, Klinische Beobachtungen bei den Darmerkrankungen des Sommers und Herbstes 1908 in Tsingtau. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, Heft 12, **1910**.
Stannus Hugh, S., A note of latent dysentery in Central Africa. Lancet, **1908**, Vol. 2, Nr. 1.
Stein, Josef, Dysenterieähnliche Bakterien in den menschlichen Fäces. Inaug.-Diss., Bonn **1903**.
Stern, R., Ueber Dysenterie. Inaug.-Diss., München **1905**.
Steward, S., The causes and treatment of asylum dysentery. Journ. of ment. sc., Vol. 56, Nr. 233, p. 296—311, **1910**.
[1] Strong, Combating tropical diseases in the Philippines by scientific methods. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 52, Nr. 7, **1909**.
[2] — Bacillus Shiga in an epidemic of diarrhea. Boston. med. and surg. journ., 26. März **1903**.
Strong & Musgrave, Report of the etiology of the dysenteries of Manila. Report of the Surgeon General of the Army to the Secretary of War for 1900. Washington **1900**.

THOMAS, Ueber Ruhr in Westpreußen, insbesondere im Regierungsbezirk Marienwerder. Klin. Jahrb., Bd. 22, Heft 1, **1910**.

[1] TODD, CH., On a dysentery antitoxin. Brit. med. journ., **1903**, Nr. 2240.

[2] — On a dysentery toxin and antitoxin. Journ. of hyg., **1904**.

TORREY, A comparative study of dysentery and dysentery-like organisms. Journ. of exper. med., Vol. 7, 365, **1905**.

TREMBUR, Beobachtungen über Ruhr in Tsingtau in den Jahren 1906—1908. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Heft 12, **1908**.

TWORT, F. W., Die Vergärung von Glukosiden durch Bakterien aus der Typhus-Coligruppe und der Erwerb neuer Vergärungsfähigkeiten seitens des Bacillus dysenteriae und anderer Mikroorganismen. Orig.-Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 40, Heft 15/16, **1907**.

UHLENHUTH & XYLANDER, Untersuchungen über „Antiformin", ein bakterienauflösendes Desinfektionsmittel. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 32, H. 1, **1909**.

VAILLARD, La sérothérapie dans le traitement de la dysenterie bacillaire. Bull. de l'acad. de méd., T. 57, Nr. 13, **1907**.

[1] VAILLARD & DOPTER, Etiologie de la dysenterie épidémique. Presse méd., **1903**.

[2] — — La dysenterie épidémique. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 17, Nr. 7, **1903**.

[3] — — Sur le sérum antidysentérique. Bull. de l'acad. de méd., Sér. 3, T. 55, Nr. 8, p. 265—275, **1906**.

[3] — — Le sérum antidysentérique. Ann. de l'inst. Pasteur, Année 20, Nr. 5, **1906**.

[4] — — La sérothérapie dans le traitement de la dysenterie bacillaire. Ann. de l'inst. Pasteur, Année 21, Nr. 4, **1907** und Bull. de l'acad. de méd., 3. Série, T. 57, Nr. 15, **1907**.

[6] — — La dysenterie bacillaire. Sa traitement par la sérothérapie. Presse méd., **1907**, Nr. 45.

VALAGUSSA, Aetiologie und Serumtherapie der Kinderdysenterie. Ann. d'igiene sperimentale, Vol. 10, Nr. 4, **1900**.

VEDDER, E. B., Efficacy of the Ipecac treatment of dysentery. Bull. Manila med. soc., März **1911**.

[1] VEDDER & DUVAL, The etiology of acute dysentery in the United States. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, Heft 4, **1902**.

[2] — — The etiology of acute dysentery in the United States. Journ. of exper. med., Vol. 6, Nr. 2, **1902**.

VEEDER, M. A., The spread of dysenteric diseases by flies. Rep. and Papers of the Amer. publ. health assoc., Vol. 24, 260, **1898** und Med. Rec., 17. IX. **1898**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 299, **1899**.

VERDUN, E. H., De la dysenterie bacillaire, son étiologie, ses formes chroniques et larvée, son traitement par le sérum antidysentérique. Thèse de Nancy. **1908**.

Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens, **1902**, Heft 20.

VETRANO, G., Bakteriolytische und antitoxische Wirkung der Galle. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 52, Heft 2, **1909**.

VIERECK, H., Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 11, Beiheft, **1907**.

[1] VINCENT, H., Sur la vitalité du bacille dysentérique dans les eaux de boisson. Compt. rend. soc. Biol., T. 61, Nr. 26, p. 97, **1906**.

[2] — Rapports du bacille dysentérique avec les eaux de boisson. Rev. d'hyg., T. 28, Nr. 7, p. 545, **1906**. Nach einem Autorreferat im Bull. de l'inst. Pasteur, **1906**, H. 22.

[3] — Infection dysentérique expérimentale et voies biliaires. Compt. rend. soc. Biol., T. 65, Nr. 26, **1908**.

VOSSIUS, A., Bemerkungen zu der Arbeit des Herrn Dr. B. MARKWALD über selt. Komplikationen d. Ruhr. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 54, H. 1, **1904**.

WASSERMANN, M., Ueber das Verhalten der verschiedenen Typen der Dysenteriebacillen in serologischer Hinsicht. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 71, Heft 2, S. 241—248, **1912**.

WATERS, E. E., Dysentery. Journ. of trop. med., Vol. 6, Nr. 23, **1903**.

WEAWER, G. H., TUNICLIFF, R. M., HEINEMANN, P. S., MICHAEL, M., Summer diarrhea in infants. Journ. of inf. dis., **1905**, p. 70.

WEICHSELBAUM, Was ist als Dysenterie zu bezeichnen? Verhandl. d. Gesellsch. d. Naturf. u. Aerzte zu Hamburg, 2. Teil, 2. Hälfte, S. 14, **1901**.

Weil, G., Die Entdeckung eines Seuchenherdes im Brucker Lager. Der Militärarzt. Wien. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 11—15.

Whitmore, E. R., The dysentery bacillus with a bacteriologic study of an epidemic of bacillary dysentery in the Philippines. Philippine journ. of sc., Vol. 6, Nr. 3, **1911**.

Widal, F., & Martin, H., Un foyer de dysenterie bacillaire mortelle développé dans une famille parisienne. Contagion probable par des tissus exotiques. Bull. de l'acad. de méd., Sér. 3, T. 56, Nr. 38, p. 400—406, **1906**.

Wieland, Ueber die Ruhrepidemie in Groß-Rosen. Schles. Aerzte-Korresp., **1912**, Nr. 13.

Williams, R. St., Orr, J., Murray, H. L., Rundle, C., & Williams, A. E., Preliminary note on an organism discovered in a case of epidemic diarrhoea. Lancet, **1908**, Vol. 2, Nr. 6, p. 376—377.

— — — Further researches into the bacteriology of epidemic summer diarrhoea. Ibid., **1910**, Vol. 2, Nr. 10, p. 730—732.

Winter, Vergleichende Untersuchungen über die chemischen und biologischen Eigenschaften von Ruhrbacillen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 70, Heft 3, **1911**.

Wolde, O., Ueber Pseudodysenteriebacillen. Diss. Leipzig **1906**.

Wolfberg, Die Ruhr in Tilsit, 1893. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege, **1894**.

[1] Wollstein, M., The dysentery bacillus in a series of cases of infantile diarrhea. Journ. of med. research. Boston, Vol. 10, Nr. 1, **1903**.

[2] — Results of the examination of sixty-two cases of diarrhoea in infants. Procedings of the New York pathol. soc., Vol. 8, Nr. 5, **1905**.

Woolley, G., & Musgrave, W. E., The pathology of intestinal amebiasis. Bur. of govern. labor. Bull. Manille, **1905**, Nr. 32, p. 31—48.

Yersin, Note sur une petite épidémie de dysenterie épidémique en Suisse. Rev. méd. de la Suisse rom., **1902**, Nr. 10.

Yoshida, Ueber die Herstellung von Dysenterieserum (jap.). Tokio-Igakkwai-Zasshi, Bd. 20, Heft 24, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 41, H. 22/23, **1907**.

Young, J. H., Analysis of 175 cases of infectious diarrhea in infants. Boston med. and surg. journ., March 2, **1911**.

Zacharias Bey, Rapport général sur le campement quarantennaire de Tor, campagne 1911—1912. Nach Veröffentl. d. Kais. Ges.-Amtes, 36. Jahrg., S. 927, **1912**.

[1] Zahorsky, J., The etiology of summer diarrhea of infants. St. Louis courier of med., Dez. **1902**.

[2] — Serum treatment of summer diarrhea. St. Louis courier of med., März **1904**.

Ziegler, Lehrbuch der pathol. Anat., 7. Aufl., **1887**.

Zinsser, H., Mid-winter epidemic of dysentery of the Hiss-Russel type. Proc. New York path. soc., Vol. 7, p. 162—164.

XIV.

Infektiöse Darmbakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe einschl. Immunität.

Von

P. Uhlenhuth und **E. Hübener.**

Mit 10 Figuren im Text.

I. Paratyphus B.

Geschichtliches.

Der Name und Begriff des Paratyphus ist im Jahre 1896 von ACHARD & BENSAUDE geschaffen. Diese Autoren berichteten in der Société médicale des Hôpitaux in Paris über zwei typhusähnliche Fälle, in welchen von ihnen nicht die vermuteten echten Typhusbacillen, sondern Bakterien gefunden waren, die den Typhusbacillen ähnelten, sich von ihnen aber durch die Fähigkeit, gewisse Zuckerarten zu vergären, unterschieden. In dem einen Falle waren die Bakterien aus dem Urin des Kranken, in dem andern aus dem Eiter eines Abszesses des Sternoclavikulargelenks gezüchtet. Wegen ihrer Aehnlichkeit mit Typhusbacillen nannten die Autoren die gefundenen Bakterien „Bacilles paratyphoidiques" und die Krankheiten beider Fälle „infections paratyphoidiques".

1890 hatte bereits BABES[1] über einen klinisch und pathologisch dem Abdominaltyphus gleichenden, zur Obduktion gelangten Fall berichtet, bei dem er aus der Lunge ein Bakterium gezüchtet hatte, das nach seinem kulturellen Verhalten eine Zwischenstellung zwischen Bacterium typhi und coli einnahm, für Mäuse pathogen war und möglicherweise ein Paratyphusbacillus gewesen ist, dessen Identität mit dem Paratyphusbacillus aber nicht feststeht. Aehnliche, d. h. zwischen Typhusbacillen und Colibakterien stehende Mikroorganismen waren schon vordem von anderen Autoren bei anderen Krankheitsprozessen gefunden, und in Anlehnung an einen von GILBERT zuerst gebrauchten Ausdruck als Paracolibacillen bezeichnet worden, von denen GILBERT in einer 1895 in der Semaine médicale erschienenen Publikation 5 Typen aufzählt. Darunter befindet sich auch ein Stamm, welcher Indol nicht zu bilden und Milchzucker nicht anzugreifen vermag.

Jedenfalls ist es verständlich und erklärlich, daß WIDAL sich gegen die von ACHARD & BENSAUDE gewählte Bezeichnung aussprach und die neuen Bakterien unter die Paracolibakterien gerechnet wissen wollte, und daß die bald nach der Publikation der Franzosen von amerikanischen und englischen Autoren in typhusähnlichen Fällen ge-

fundenen, von den Typhusbacillen verschiedenen Bakterien, deren Natur später als Paratyphusbacillen erkannt wurde, als Paracolibacillen bezeichnet wurden. Erst nach der Publikation Schottmüllers im Jahre 1900 „Ueber eine das Bild des Typhus bietende, durch typhusähnliche Bacillen hervorgerufene Erkrankung", der 1901 „Weitere Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bacillen (Paratyphus)" folgten, hat sich der Name Paratyphusbacillus und Paratyphus allgemein eingebürgert. Schottmüller untersuchte in den Jahren 1899 und 1900 bei allen dem St.-Georg-Krankenhause in Hamburg zugehenden typhusverdächtigen Krankheitsfällen das Blut bakteriologisch und fand dabei in 6 epidemiologisch nicht zusammenhängenden Fällen, welche die klinischen Zeichen des klassischen Abdominaltyphus boten, statt der Typhusbacillen sich zwar ähnlich verhaltende aber kulturell abweichende Bakterien, und sprach sie als Erreger der typhusähnlichen Krankheit an. Wegen der Uebereinstimmung des klinischen Bildes mit dem Abdominaltyphus nannte er die Krankheit, ohne Kenntnis von den Feststellungen der französischen Autoren zu haben, „Paratyphus" und die Erreger Paratyphusbacillen und brachte damit zum Ausdruck, daß ihnen in der menschlichen Pathologie eine ähnliche Rolle zukomme wie den Typhusbacillen.

Fast gleichzeitig, aber unabhängig von Schottmüller hatte Kurth in Bremen fünf Krankheitsfälle beobachtet, die einzelne Typhussymptome zeigten, bei denen aber das Serum der Patienten Typhusbacillen nicht agglutinierte, wohl aber eine aus dem Urin resp. den Faeces der Kranken gewonnene Bakterienart, die er Bacillus bremensis febris gastricae nannte. Ihre Identität mit den Schottmüllerschen Paratyphusbakterien wurde durch Bruns und Kayser nachgewiesen.

Schottmüller hatte bereits gefunden, daß seine Stämme nicht einheitlich waren, sondern zwei Typen repräsentierten, die sich durch Kulturmerkmale und ihr Agglutinationsvermögen unterschieden. Kayser bestätigte die Schottmüllerschen Befunde und bezeichnete die beiden Bakterienarten als Paratyphusbacillus A und B. Er fand, daß drei dem Typus A und fünf dem Typus B angehörten, und daß ein von ihm in Gemeinschaft mit Brion in Straßburg aus dem Blut, den Roseolen, Faeces, dem Urin, Urethral- und Vaginalschleim bei einer Patientin mit typhusähnlichen Symptomen gezüchteter Paratyphusstamm dem Typus A zuzurechnen war.

Der Paratyphus-A- oder Brion-Kaysersche Bacillus spielt in der menschlichen Pathologie eine verhältnismäßig geringe Rolle. Von ihm wird in einem besonderen Kapitel die Rede sein.

Im Gegensatz dazu hat der Paratyphus-B-Bacillus immer mehr an Bedeutung gewonnen und gerade in den letzten Jahren das Interesse weiter Kreise auf sich gezogen. Er ist der Ausgangspunkt zahlreicher Untersuchungen geworden, die bald erkennen ließen, daß der Paratyphus-B-Bacillus im Reiche der pathogenen Mikroorganismen eine besondere Stellung einnimmt, daß er sich in mancher Beziehung zwar wie der Typhusbacillus verhält, in vielen Punkten von ihm abweicht. Erstens zeigte sich, daß der Paratyphusbacillus neben einem typhusähnlichen ein vom Typhus völlig verschiedenes Krankheitsbild — das der akuten Enteritis oder Cholera nostras — hervor-

zubringen vermag. Es beruht das auf der Eigenschaft der Paratyphusbacillen, in Kultur sowohl wie auf Nahrungsmitteln unter gewissen Bedingungen ein akut wirkendes, gegen Hitze sehr widerstandsfähiges Gift zu bilden, einer Eigenschaft, die dem Typhusbacillus nicht zukommt. Mit der Zeit hat sich herausgestellt, daß die häufigste Form des Paratyphus nicht der typhusähnliche Verlauf ist, sondern daß die meisten Paratyphusinfektionen unter dem Bilde einer akuten Gastroenteritis verlaufen.

Ein weiterer Unterschied zwischen Typhus und Paratyphus zeigte sich zweitens darin, daß zur Zeit der Entdeckung der Paratyphusbacillen diesen völlig gleichende Mikroorganismen als Erreger gewisser, nicht unter dem Bilde eines Typhus verlaufender Krankheiten bei Menschen und Tieren bereits bekannt waren. Nachdem nämlich durch Gärtner die bakterielle Natur der Fleischvergiftungen erkannt und von anderen Autoren bestätigt war, fand man in einer Reihe dieser Krankheiten Mikroorganismen, die von den Schottmüllerschen Bakterien nicht zu unterscheiden waren. Schottmüller selbst hatte auf die Aehnlichkeit seiner Krankheitserreger mit den Gärtnerschen Fleischvergiftungsbakterien hingewiesen, aber keine vergleichenden Untersuchungen angestellt. Aber Durham und de Nobele hatten die damals bekannten Erreger von Fleischvergiftungen einer vergleichenden Prüfung mittels agglutinierender Sera unterzogen und sie in zwei Hauptgruppen geschieden. Der Gruppe des eigentlichen Gärtnerschen Bacillus wurde von de Nobele eine zweite Gruppe gegenübergestellt, als deren Repräsentanten er ein von ihm bei einer Fleischvergiftungsepidemie in Aertryck isoliertes Bakterium ansah, und die er daher als Aertryckgruppe bezeichnete. Die Zugehörigkeit der Paratyphusbakterien zu dieser Gruppe wurde dann in ausgedehnten, systematisch durchgeführten Untersuchungen von Trautmann[1] und von Uhlenhuth[1] erwiesen. Während Trautmann die Erreger des menschlichen Paratyphus und der Fleischvergiftungen unter dem Namen des „Bacillus paratyphosus“ zusammengefaßt wissen wollte, stellte Uhlenhuth der Gärtnergruppe der Fleischvergiftungsbakterien die Paratyphusgruppe gegenüber, da sich Vertreter dieser letzteren Gruppe von dem menschlichen Paratyphus-B-Bacillus nicht unterscheiden. Diese Gruppe wird auch als Flügge-Kaensche Gruppe bezeichnet nach einem von Kaensche im Flüggeschen Laboratorium zu Breslau gezüchteten Fleischvergiftungsbacillus von Paratyphuscharakter.

Es war also damit der Paratyphus mit einer bereits bekannten menschlichen Krankheit — der Fleischvergiftung — und der Paratyphusbacillus mit dem Erreger einer bestimmten Form — der gastrointestinalen Form der Fleischvergiftung — in Beziehung gebracht.

Wie sich aber weiter herausstellte, zeigte der Paratyphusbacillus in seinem morphologischen, kulturellen und biologischen Verhalten völlige Uebereinstimmung mit mehreren als Erreger gewisser Tierkrankheiten bereits bekannten Mikroorganismen, so mit dem irrtümlich als Erreger der amerikanischen Hogcholera oder der mit ihr identischen Schweinepest geltenden, von Salmon & Smith entdeckten Hogcholerabacillus oder Bacillus suipestifer, ferner mit dem von Löffler[1] als Ursache einer unter Mäusen epizootisch auftretenden Seuche gefundenen Mäusetyphusbacillus, sowie mit dem

von Nocard als Erreger einer infektiösen Enteritis der Papageien beschriebenen Bacillus der Psittakose.

Noch vor der Entdeckung der Paratyphusbacillen waren von Smith die verwandtschaftlichen Beziehungen des Hogcholerabacillus zu dem Mäusetyphusbacillus und den Fleischvergiftungserregern näher studiert und eine besondere Gruppe, die Hogcholera- oder Salmonellagruppe aufgestellt worden, in die er außer dem Bac. suipestifer den Bac. typhi murium, den Bac. enteritidis Gärtner und einen aus einem Abort einer Stute gezüchteten Bacillus rechnete. Hogcholera-Aertryck-Flügge-Kaensche oder Paratyphus-Gruppe sind daher insofern gleichbedeutende Bezeichnungen, als dieselben mehrere morphologisch und biologisch sich gleich verhaltende Bakterienstämme umfassen, als deren Repräsentanten in dem einen Falle der Hogcholerabacillus, in dem anderen der Erreger der Fleischvergiftungsepidemie von Aertryck oder Breslau und im dritten Falle der Paratyphusbacillus angesehen wird.

Die Zahl der zur Paratyphusgruppe gehörigen menschen- und tierpathogenen Mikroorganismen ist im Laufe der letzten Jahre immer größer geworden. Wie vergleichende Untersuchungen lehrten, gehören in diese Gruppe eine Reihe unter anderen Namen beschriebene Mikroorganismen, so der Bacillus icteroides Sanarelli, der eine Zeit lang als Erreger des gelben Fiebers angesprochen wurde, der Bacillus pestis caviae und der Bacillus caseolyticus Lochmanns, ferner die Erreger pseudotuberkulöser Veränderungen bei Meerschweinchen, der Bacillus nodulifaciens bovis, der als Ursache von Herdnekrosen in Organen von Kälbern von Langer & Bugge nachgewiesen wurde, ferner eine bestimmte Art der Kälberruhrbakterien, der Jensenschen Paracolibakterien, der Bac. morbificans bovis, der von Basenau als Sepsiserreger bei einer Kuh ermittelt war, und andere als Erreger septischer Krankheiten der Schlachttiere gefundene Bakterien. — Die Zugehörigkeit der menschlichen Paratyphusbakterien zu dieser großen Gruppe von menschen- und tierpathogenen Stämmen läßt die Erreger des Paratyphus den Typhusbacillen gegenüber, bei denen ähnliche Verhältnisse nicht existieren, eine ganz besondere Stellung einnehmen.

Dieser Unterschied tritt noch deutlicher hervor durch die in den letzten Jahren festgestellte Tatsache, daß Mikroorganismen mit den Eigenschaften der Paratyphusbacillen im Organismus gesunder Menschen, gesunder Schlachttiere und anderer Tiere, sowie in der Außenwelt ein saprophytisches Dasein führen, daß sie demgemäß in dem Körperinnern und in Ausscheidungen gesunder Menschen und Tiere sowie in der Außenwelt ohne Beziehungen zu kranken Individuen angetroffen werden.

Zu alledem kommt nun noch die Existenz einer zweiten Gruppe von Bakterienstämmen, die — unter sich völlig gleich — in dem morphologischen und kulturellen Verhalten den Angehörigen der Paratyphusgruppe gleichen, nur in ihren Immunitätsreaktionen sich von ihnen unterscheiden. Als Repräsentant dieser Gruppe gilt der Bacillus enteritidis Gärtner, der dieser Gruppe den Namen „Gärtnergruppe" gegeben hat. Zu ihr gehören außer den Fleischvergiftungserregern des Gärtnertypus und den Erregern gewisser Schlachttierkrankheiten die sogenannten Rattenschädlinge, die als Erreger spontaner, in Gestalt von Septikämien und Enteritiden

bei wilden und zahmen Ratten auftretender Seuchen bekannt geworden sind. Nach dem einen Vertreter dieser Rattenbakterien — dem „Ratinbacillus“ — wird diese Gruppe auch als Ratingruppe bezeichnet. In der Pathologie der Menschen und Tiere spielen sie eine ähnliche Rolle wie die Vertreter der Paratyphusgruppe, mit denen sie offenbar auf das engste verwandt sind.

Schließlich sind in letzter Zeit in Krankheitsfällen, in denen man Bakterien der Paratyphus- oder Gärtnergruppe vermutete, Bakterien angetroffen und als Erreger der jeweiligen Krankheit angesprochen worden, die gewisse Eigenschaften mit jenen teilen, in anderen aber von ihnen abweichen, und die man daher als Varietäten bezeichnet hat.

Häufigkeit des Paratyphus.

Ueber die Häufigkeit der Paratyphusinfektionen lassen sich bestimmte Angaben nicht machen, da es bisher an einer brauchbaren Statistik fehlt. Aber auch eine Schätzung der Häufigkeit der Paratyphusfälle stößt auf große Schwierigkeiten. Die in der Literatur zerstreuten Zahlen sind nicht ohne weiteres zu verwerten. Viele Fälle sind ätiologisch nicht genau genug erforscht. Die Diagnose ist häufig nur aus dem Ausfall der Widalschen Reaktion oder aus dem einmaligen Befunde von Paratyphusbakterien in den Faeces, also aus Symptomen gestellt, von denen wir jetzt wissen, daß sie nicht ohne weiteres einen Rückschluß auf die Aetiologie des jeweils vorliegenden Krankheitsfalles gestatten. Fraglich könnte auch sein, ob die durch Bakterien der Paratyphusgruppe verursachten Fleischvergiftungen mit zu den Paratyphen gerechnet werden sollen. Da man das mit den anderen durch Bakterien der Paratyphusgruppe verursachten Nahrungsmittelvergiftungen tut, so liegt unseres Erachtens kein Grund vor, die Fleischvergiftungen deshalb ausnehmen zu wollen, weil ein Teil von ihnen durch Fleisch intra vitam infizierter Tiere verursacht wird. (Siehe Kapitel Fleischvergiftungen.) Viele sporadische Fälle akuter Gastroenteritis werden ätiologisch-bakteriologisch nicht aufgeklärt, und man kann daher nicht wissen, wie viele unter ihnen Infektionen mit Paratyphusbacillen zuzuschreiben sind. Wir haben bereits früher betont, daß wahrscheinlich viel häufiger als man bisher angenommen hat, geringfügige Darmstörungen, wie sie ja an der Tagesordnung sind, durch Paratyphusbakterien erzeugt werden. Für die Richtigkeit dieser Vermutung hat neuerdings Bofinger interessante Belege gebracht, der 9 Monate hindurch im XIII. Armeekorps möglichst viele akute Darmkatarrhe und Brechdurchfälle auf Fleischvergiftungsbakterien untersuchte, mit dem sehr bemerkenswerten Ergebnis, daß sich in den meisten Fällen von Darmkatarrh und Brechdurchfällen des XIII. Armeekorps Fleischvergiftungsbakterien nachweisen ließen. Unter 160 verschiedenen Stuhlproben, die ungefähr die Hälfte aller in den genannten Monaten zugegangenen Darmkatarrhe und Brechdurchfälle betrafen, gelang der Nachweis von Paratyphusbacillen 74mal (!), von Gärtnerbacillen einmal! Also in 46,25 Proz. Schaltet man gehäuftere Erkrankungen aus, so bleiben noch 45,1 Proz. Einzelfälle übrig, deren Prozentsatz sich auf 65,5 Proz. erhöhen würde, wenn man annimmt, daß bei rechtzeitiger Untersuchung der Nachweis der Erreger gelungen sein würde.

Man muß also damit rechnen, daß in Zukunft mehr als bisher Gastroenteritiden unbekannter Ursache als Paratyphusinfektionen sich herausstellen werden.

Trotz dieser Schwierigkeiten der Beurteilung der Häufigkeit von Paratyphusinfektionen läßt sich doch soviel sagen, daß die Verbreitung des Paratyphus regionär eine verschiedene ist, und daß der Paratyphus an Häufigkeit hinter dem klassischen Typhus zurücksteht.

Die Zahl der Paratyphusfälle aus dem Westen des Reichs ist größer als die aus dem Osten. Das hat seinen Grund nicht allein in den im Südwesten des Reichs eingerichteten Typhusbekämpfungsstationen, die eben jeden verdächtigen Krankheitsfall ätiologisch sicherstellen, sondern beruht mit auf einer größeren Verbreitung des Paratyphus in dieser Gegend. Wie sehr aber hier die Zahl der Paratyphusfälle der des Typhus nachsteht, geht aus einer Zusammenstellung Klingers hervor, nach der in den Jahren 1906—1907 im Südwesten des Reichs 3560 Typhus- und nur 307 Paratyphusfälle festgestellt sind, von denen 304 durch den Paratyphus-B-Bacillus hervorgerufen waren.

Der Bericht über das Gesundheitswesen des Preußischen Staates weist folgende Zahlen bakteriologisch festgestellter Fälle auf:

Jahreszahl	Typhusfälle	Paratyphus
1906	16 604	407
1907	14 398	571
1908	13 807	361
1909	13 146	323

Dazu ist aber zu bemerken, daß in den Berichten einiger Regierungsbezirke vom Jahre 1908 bestimmte Zahlen nicht angegeben sind, und daß — wie es in dem Bericht über das Jahr 1907 heißt — „für eine Reihe von Fleischvergiftungen" die Infektion mit Paratyphusbacillen sehr wahrscheinlich ist, wenn auch die bakteriologische Untersuchung negativ ausgefallen ist oder hat unterbleiben müssen. „Mancher zweifelhafte Fall, der in Verkennung der Krankheit als Magendarmkatarrh angesehen und nicht gemeldet wird, dürfte ein Paratyphus sein. Die wahre Natur solcher Fälle wird erst gelegentlich von Ermittelungen durch die Kreisärzte erkannt." Wenn daher auch die angeführten Zahlen weit hinter der Wirklichkeit zurückbleiben und sie somit nur einen bedingten Wert haben, so geht aus ihnen doch immerhin der Unterschied zwischen der Häufigkeit der Typhen und Paratyphen hervor. Daß dieser Unterschied nicht immer und nicht überall ein so krasser ist, wie es nach den Zahlenangaben der Berichte scheinen könnte, beweist eine Zusammenstellung Doepners aus den Akten des Preußischen Kultusministeriums über die Tätigkeit der Medizinaluntersuchungsämter und Medizinaluntersuchungsstellen im Jahre 1908. Hier finden sich bei einigen Aemtern die Zahlen der positiven Befunde von Typhus- und Paratyphusbacillen in den zur Untersuchung eingeschickten verdächtigen Stuhl- und Urinproben angegeben. Sie sind in der folgenden Uebersicht einander gegenübergestellt.

Untersuchungsamt	Zahl der positiven Befunde	darunter Typhusbacillen	darunter Paratyphusbacillen	Untersuchungsamt	Zahl der positiven Befunde	darunter Typhusbacillen	darunter Paratyphusbacillen
Hannover	349	317	32	Potsdam	24	22	2
Osnabrück	103	22	81	Wiesbaden	61	51	10
Münster i/W.	106	51	55	Düsseldorf	109	98	10

Von einzelnen Angaben seien folgende hervorgehoben: Nach einer Zusammenstellung von CONRADI[1] entfielen auf 235 Typhuserkrankungen im Westen des Reiches 18 Fälle von Paratyphus. ZUPNIK berechnet den Anteil des Paratyphus an den auf der med. Klinik in Prag behandelten typhösen Erkrankungen auf 9 Proz., WALLS für Amerika auf 10 Proz. Unter 300 Fällen, die 1904—1906 BRION und KAYSER auf der medizinischen Klinik zu Straßburg untersuchten, waren 291 Typhus- und 9 Paratyphusinfektionen. Von letzteren waren 7 durch Paratyphus-B- und 2 durch Paratyphus-A-Bacillen hervorgerufen. Nach KAYSER[2] wurde in Straßburg vom Sommer 1903 bis zum Frühjahr 1907 unter 505 typhösen Krankheiten 473mal (93,7 Proz.) der Typhusbacillus, 27mal (5,3 Proz.) der Paratyphus-B- und 5mal (1 Proz.) der Paratyphus-A-Bacillus als Ursache ermittelt. Im Regierungsbezirk Coblenz sind innerhalb von 4 Jahren 194 Erkrankungsfälle an Paratyphus B von HILGERMANN festgestellt. Leider ist die Zahl der Typhusfälle in dem gleichen Zeitraum zum Vergleich nicht angegeben. Bemerkenswert ist aber, daß während dieser 4 Jahre in einem Kreise überhaupt keine Paratyphuserkrankungen vorkamen, daß in einem anderen Kreise der Paratyphus endemisch herrschte, indem Jahr für Jahr Paratyphusfälle festgestellt wurden, so daß dieser Kreis mit 44 Fällen an der Gesamtziffer beteiligt ist.

Im Jahr 1909 sind aus dem Regierungsbezirk Aachen 189 Typhus- und 25 Paratyphusfälle gemeldet. THOMAS berichtet, daß während des Jahres 1905/06 in Posen unter 295 vom Lande eingesandten Stuhl- und Urinproben 36 positiv ausfielen, und daß sich darunter 4mal = 11 Proz. Paratyphusbacillen befanden. Von 651 Stuhluntersuchungen aus der Stadt waren 21 positiv, darunter 8 Paratyphusbacillenbefunde. Unter 216 Urinuntersuchungen wurden 2mal Typhusbacillen und 5mal Paratyphusbacillen gefunden. In dem Jahresbericht (1909) des Untersuchungsamtes für Infektionskrankheiten zu Gießen wird das relativ häufige Vorkommen von Paratyphusfällen im Großherzogtum Hessen hervorgehoben, in dem gleichen Bericht des Hyg. Instituts zu Halle wird dagegen die Seltenheit der Paratyphusfälle in dem Bezirk Halle betont. Nach dem Jahresbericht des Hygienischen Instituts zu Freiburg sind Paratyphusinfektionen in dem Bezirk im Zunehmen begriffen. In dem Jahresbericht des Untersuchungsamts zu Gießen über das Jahr 1910 heißt es, daß sämtliche Eingänge typhusverdächtigen Materials gleichzeitig auf Paratyphus untersucht wurden, und daß unter 233 Proben, bei denen von vornherein der Verdacht einer Paratyphusinfektion vorlag, 65mal Paratyphus kulturell oder serologisch festgestellt werden konnte. In Kiel sind in den letzten Jahren mehrere Hundert Fälle von Paratyphus ermittelt (R. MÜLLER).

Ueber die Häufigkeit des Paratyphus in anderen Ländern, namentlich auch unseren Nachbarländern, ist nichts Sicheres bekannt. Nur weiß man, daß er in der alten Welt ebensogut vorkommt wie in der neuen. In Frankreich und in den Provinzen der nordafrikanischen Küste scheint er häufiger zu sein. NETTER behauptet wenigstens, daß er in den tropischen Ländern öfter beobachtet werde als in den Erdteilen der gemäßigten Zone. Dort werde er vielfach als Malariafieber aufgefaßt. Damit würden die Beobachtungen VAN LOGHEMS übereinstimmen, welcher in Deli (Sumatra) zwar nie die typhöse Form des Paratyphus gesehen, sonst aber häufig bei Darmaffektionen und anderen Krankheiten Paratyphus-B-Bacillen angetroffen hat. Unter 160 Leichenöffnungen, die im Hospital der Deli-Gesellschaft zu Medan vom 1. Juni 1908 bis 31. Mai 1909 ausge-

führt wurden, waren 4 Fälle, in denen als Todesursache akute, durch Paratyphusbacillen verursachte Gastroenteritis festgestellt wurde.

Ribereau hat in einer Dissertation zahlreiche sporadische Fälle und 3 Epidemien von Paratyphus aus der französischen Literatur zusammengestellt. Aber in den meisten Fällen ist die Diagnose nur auf den Ausfall der Widalschen Reaktion hin gestellt, die ja nicht einwandfreie Resultate liefert. Nur in 68 Fällen ist die Diagnose durch die Blutkultur gesichert. Die mitgeteilten Tatsachen lassen immerhin den Schluß zu, daß Paratyphusinfektionen im Westen Frankreichs nicht selten sind, was Sacquepée & Chevrel schon vor Jahren hervorgehoben haben. In Italien sind Paratyphuserkrankungen häufig.

Nach Glaser sind Paratyphusinfektionen in Oesterreich selten, Massenvergiftungen überhaupt noch nicht beschrieben.

Aus England und Amerika ist mehrfach über Paratyphusfälle berichtet. Nach Brown und nach Deeks sind typhusähnliche Erkrankungen in der Panamakanalzone zu 50 Proz. durch Paracolon-Paratyphus-Infektionen bedingt. In Japan haben Shibayama, Okasaki, Tujikawa & Saito u. a. Paratyphuserkrankungen beschrieben, über den Paratyphus in der Mandschurei hat Barykin berichtet.

Beteiligung des Geschlechts und der Altersklassen am Paratyphus.

Bezüglich des Geschlechts sind bisher wesentliche Unterschiede nicht festgestellt. Von den 194 Paratyphuskranken Hilgermanns gehörten 92 dem männlichen, 102 dem weiblichen Geschlecht an. In der großen Paratyphusepidemie in Rheydt war das männliche und

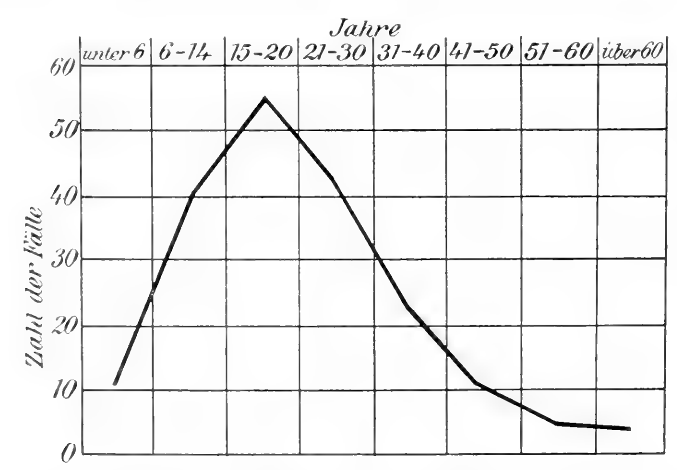


Fig. 1. Beteiligung der Altersklassen an der Paratyphusmorbidität nach einer Zusammenstellung von Hilgermann.

weibliche Geschlecht mit 57 und 55 Fällen gleichmäßig beteiligt. Nach Fornet ist die beim Typhus beobachtete stärkere Beteiligung der männlichen Bevölkerung nicht vorhanden. Die Beteiligung der einzelnen Altersklassen an der Paratyphusmorbidität entspricht nach den Zusammenstellungen Rings, Hilgermanns und Klingers ungefähr den bei Typhus obwaltenden Verhältnissen. Die größte Morbidität

weist das Alter von 15—25 Jahren auf, die niedrigste das kindliche Alter unter 6 Jahren und das hohe Alter über 50 Jahren. Im Regierungsbezirk Potsdam wurde 1909 ein Paratyphus bei einem einjährigen Kinde festgestellt.

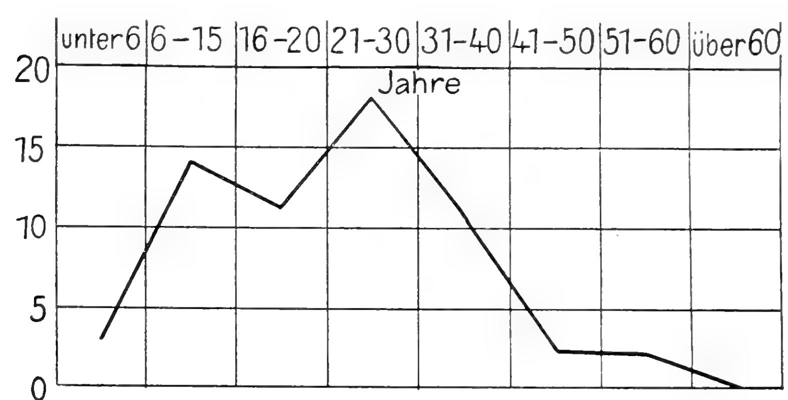


Fig. 2. Beteiligung der Altersklassen an der Typhusmorbidität nach KLINGER.

Beruf und Lebensstellung.

Ob der Beruf und die Lebensstellung auf die Infektion mit Paratyphus von Einfluß ist, läßt sich schwer sagen. MEYER will eine größere Häufigkeit der Paratyphusinfektion bei der Schweinezucht treibenden Bevölkerung beobachtet haben. Diese Beobachtung steht bis jetzt vereinzelt da. HILGERMANN hat über die im Regierungsbezirk Coblenz innerhalb von 4 Jahren vorgekommenen 194 Paratyphusfälle eine genaue Zusammenstellung der dabei beteiligten einzelnen Berufsarten gegeben. Darnach waren beteiligt:

Aerzte, Beamte, Lehrer, Schüler, Schreiber	59 = 30,41	Proz.
Handels- und Gewerbetreibende	30 = 15,46	„
Land- und Forstwirtschaft	29 = 14,95	„
Bergbau, Hüttenwesen, Fabrikgewerbe	3 = 1,55	„
Bekleidungs-, einschl. Lederindustrie	2 = 1,05	„
Herstellung und Vertrieb von Nahrungs- und Genußmitteln	2 = 1,05	„
Dienstgesinde	25 = 12,88	„
Lohnarbeiter wechselnder Art	4 = 2,06	„
Anstaltsinsassen	1 = 0,52	„
Frauen	23 = 11,86	„
Kinder	11 = 5,67	„
Beruf nicht bekannt	5 = 2,88	„

Eine stärkere Beteiligung der städtischen Kreise gegenüber den ländlichen ist im Gegensatz zum Typhus beim Paratyphus nicht festgestellt (FORNET).

Der Erreger des Paratyphus B.

Morphologie.

Die Paratyphusbakterien sind lebhaft bewegliche Kurzstäbchen von der Größe der Typhus- oder Colibakterien, mit abgerundeten Enden und seitenständigen Geißeln. Die Beweglichkeit ist am deutlichsten in 12 Stunden alten

bei Zimmertemperatur gewachsenen Kulturen. Sie erinnert an die der Vibrionen und unterscheidet sich dadurch von der mehr schlängelnden und trägeren der Typhusbacillen. Die Gesamtmasse der Geißeln ist im Verhältnis zum Bacillenleib eine größere als beim Typhusbacillus. Die Geißeln selbst sind länger, zeigen zahlreichere Windungen und bilden vielfach durch Uebereinanderlagerung benachbarter Geißeln ein Netzwerk, in das die Bacillenleiber eingelagert erscheinen. Das kann man in Ausstrichpräparaten, die mit den üblichen Geißelfärbemethoden behandelt sind, besonders schön erkennen. Kühnemann sieht darin ein Unterscheidungsmerkmal den Typhusbacillen gegenüber.

Ein Auswachsen der Bakterien zu längeren Fäden, wie es die Typhusbacillen in flüssigen Medien zeigen, wird seltener beobachtet, kommt aber vor. Solche Fäden zeigen keine Beweglichkeit. Nach Stromberg soll die Fadenbildung mit einer Furchung der Randzone der Kolonien in ursächlichem Zusammenhang stehen. In gefärbten Präparaten von der gefurchten Randpartie einer Kolonie finden sich vorwiegend Fäden, in Präparaten von dem gekörnten Zentrum ausschließlich vereinzelt liegende Bakterien.

Der Grad der Beweglichkeit variiert je nach Alter und Lebensbedingungen, unter denen die Bakterien gehalten werden, sehr. So pflegen bei 44—45° gezüchtete Stämme ihre Beweglichkeit zu verlieren, um sie wieder zu erlangen, sobald die Kulturen bei niedrigeren Temperaturen gehalten werden. Marks beobachtete, daß ein Paratyphusstamm bei der Fortzüchtung auf arsenige Säure enthaltenden Nährboden seine Beweglichkeit einbüßte.

In Organausstrichen und Gewebsschnitten zeigen die Paratyphusbakterien meist eine stärkere Färbung der Enden.

Die Gramsche Färbung nehmen sie nicht an.

Kulturelle Eigenschaften.

Sie gedeihen am besten auf schwach alkalischen Nährböden bei Bruttemperatur (37°), und zwar gleichmäßig bei Sauerstoffzutritt und Sauerstoffabschluß. Auch bei Zimmerwärme tritt Wachstum ein. Bei Temperaturen über 45° pflegt kein Wachstum mehr stattzufinden. Das Temperaturminimum ihres Wachstums ist nicht bekannt. Auf den verschiedenen Nährböden zeigen die Paratyphusbacillen folgende Wachstumseigentümlichkeiten:

Bouillon: Wird gleichmäßig getrübt. Häutchenbildung an der Oberfläche ist nicht konstant und hängt mit von der Reaktion der Bouillon ab, indem saure Reaktion die Häutchenbildung begünstigt. Differentialdiagnostischen Wert besitzt sie nicht. Mit zunehmendem Alter tritt Sedimentbildung auf.

Gelatine: Bei Oberflächenwachstum treten im Gegensatz zu den Typhusbacillen an Stelle der weinblattartigen Kolonien solche in runder oder ovaler Gestalt mit scharfen Rändern auf. Bei Strichkulturen entsteht ein dicker, weißer, üppiger Belag. Eine Verflüssigung der Gelatine findet nicht statt.

Auf der Schräggelatine rutschen die dicken Kulturmassen allmählich herab und können sich schon nach wenigen Tagen am Grunde des Reagenzgläschens zeigen. Manche Autoren sehen darin ein differentialdiagnostisches Merkmal verwandten Bakterien gegenüber. Auf der Gelatineplatte wachsen nach Beobachtungen von R. Müller[1] im Verlauf mehrerer Wochen unter den schleimtropfenartigen, weißlichen Kolonien als seitliche Ausläufer durchsichtige Bakterienhäute hervor.

Agar: Das Wachstum auf der gewöhnlichen Agarplatte ist üppiger als das der Typhusbacillen, aber zarter als das der Colibacillen. In der Regel werden scharf konturierte, runde, grauweiße Kolonien gebildet, die öfter ein etwas dunkleres oder leicht eingesunkenes Zentrum zeigen. Noch häufiger als auf der Gelatineplatte pflegen auf gewöhnlichem Agar abweichende Wuchsformen der Paratyphusbacillen aufzutreten, wie man sie bis dahin nicht gekannt hat. Bärthlein unterscheidet 1) große, etwas trübe Kolonien, die sich durch eine gewisse Auffaserung und durch blattförmige Beschaffenheit auszeichnen und 2) kleinere, homogene, etwas irisierende Kolonien. Diesen verschiedenen Formen entsprechen auf der einen Seite kurze, dicke, plumpe Stäbchen, auf der anderen längere, schlanke Bacillen (Stromberg).

Unter bestimmten Bedingungen tritt eine schleimige Wallbildung der Kolonien auf, worauf v. Drigalski und Fischer zuerst hingewiesen haben. Wie Reiner Müller gefunden hat, ist dazu erforderlich, daß die Oberflächenaussaat erst einen Tag oder länger im Brutschrank bei Körperwärme und dann weiterhin bei geringerer Wärme, Zimmertemperatur, gehalten wird. Die Schleim-

bildung soll nur beim Wechsel der Temperatur von höheren zu niederen Graden stattfinden. Daher wachsen Kulturen, welche von Anfang an nur bei Zimmerwärme gehalten werden, nicht mit Schleimhüllen, sondern als einfache schleimige Tropfen. Die Art des Nährbodens spielt dabei kaum eine Rolle, wenn auch manche Zuckerarten sie zu befördern scheinen. Jedenfalls ist sie nicht auf den v. DRIGALSKIschen Nährboden beschränkt, auf dem sie zuerst beobachtet wurde. Bedingung ist, daß die Kolonien gut isoliert sind. Dieses Wachstum mit Schleimhüllen ist von R. MÜLLER bei allen typhusartig verlaufenden Fällen von Paratyphus festgestellt, dagegen niemals in den Fällen, wo paratyphusbacillenhaltige Proben mit der Diagnose akute Fleischvergiftung, Cholera nostras oder asiatica zur Untersuchung kamen, gefunden worden. HÜBENER hat diese Kolonieform auch bei den akut als Gastroenteritis verlaufenden Fällen des Paratyphus beobachtet, und R. MÜLLER selbst hat in Fleischproben solche schleimwallbildende Kolonien gefunden und diese Eigenschaft auch bei den Gärtnerbacillen beobachtet.

Die Schleimbildung ist mit einer morphologisch erkennbaren Umwandlung der Bakterien verbunden, indem sich an verschiedenen Stellen der Bakterienleiber besonders an den Enden spindelartige, gequollen aussehende Verdickungen bilden, die kaum noch Farbstoff annehmen und als blasse Schollen dem Reste eines Bacillus anhängen (STROMBERG).

Das Kondenswasser der Agarkulturen wird stark getrübt.

R a f f i n o s e - A g a r: Auf gewöhnlichem Agar mit 2 Proz. Raffinose bilden sich nach R. MÜLLER bei den Stämmen, die einen Schleimwall zeigen, oder denen, die die Schleimwallbildung bei der Isolierung besaßen, später verloren haben, zahlreiche kleine Knötchen in den Kolonien, wenn die Kulturen 4 Tage lang bei 37° gehalten werden und eine Austrocknung vermieden wird. Bei dem anderen Typus von menschlichen Paratyphusstämmen, d. h. denjenigen, welche eine akute Enteritis zu verursachen pflegen, sah R. MÜLLER diese Knötchen entweder gar nicht, oder in so geringer Ausdehnung, daß ein deutlicher Unterschied bestand. Bei älteren Kulturen von Mäusetyphus = Schweinepest-Gärtnerbakterien wurde die Knopfbildung vermißt, dagegen fanden sich knopfkolonienbildende Bakterien der Paratyphusgruppe in Fleischproben, die nicht zu Fleischvergiftungen geführt hatten.

B l u t a g a r: Hämolyse (Aufhellung der Peripherie der Kolonie) findet nicht statt. Die Kolonien wachsen sehr üppig, nehmen eine mausgraue Farbe an, während die Umgebung sich graugrün verfärbt.

B l u t s e r u m: Bildung eines feuchtglänzenden, weißen Belags.

K a r t o f f e l n: Bildung eines grauweißen oder gelblichen bis gelb-braunen Rasens. Die Intensität des Wachstums ist sehr verschieden und von der Reaktion der Kartoffeln abhängig. Auf der blauen Kartoffel erzeugt der Paratyphusbacillus nach RODRIGUEZ infolge Ammoniakbildung schon in 24 Stunden einen grünen Ueberzug, während diese Erscheinung bei Paratyphus-A-Bacillus erst nach 5—6 Tagen auftritt.

M i l c h: In Farbe und Konsistenz bleibt die Milch in den ersten Tagen nach der Einsaat unverändert. Die Reaktion ist sauer. Nach verschieden langer Zeit — von einer Woche bis zu mehreren Wochen — nimmt die Milch eine gelbliche Färbung an und wird transparent, die Reaktion wird stark alkalisch. Die verschiedene Dauer soll von der Größe der Reagenzgläschen und der Menge der Milch abhängig sein. Je kleiner die Röhrchen und die Milchmenge, desto schneller das Eintreten der Reaktion. Der Kolonientypus spielt dabei keine Rolle (STROMBERG). Die charakteristische Veränderung der Milch soll nach Ansicht der einen Autoren auf Verseifung des Milchfettes, nach Ansicht der anderen auf Bildung von Alkalialbuminat und nach Meinung der dritten auf Fermentwirkung beruhen. Bei sehr langer Aufbewahrung nimmt die Kultur eine sirupartige gelatinöse Beschaffenheit an. Gerinnung tritt niemals auf.

L a c k m u s m o l k e: Die Lackmusmolke wird leicht getrübt und anfänglich rotviolett gefärbt. Nach verschieden langer Zeit tritt unter starker Alkalibildung Umschlag in tiefes Veilchenblau ein. Die Zeit des Eintritts des Farbenumschlags variiert sehr, je nach der individuellen Beschaffenheit der Bakterien. Er kann schon nach 24 Stunden, aber auch erst nach 8 Tagen erfolgen, durchschnittlich tritt er am dritten bis vierten Tage auf. Mit dem Farbenumschlag entsteht meistens auch Häutchenbildung. Auch dieses Phänomen wechselt sehr. Durch fortgesetztes Ueberimpfen von einem Röhrchen zum anderen können bei Stämmen, welche einen langsamen Umschlag und keine Kahmhautbildung zeigen, diese Erscheinungen beschleunigt, resp. hervorgerufen werden.

Die in der Literatur vorhandenen abweichenden Angaben über den Zeitpunkt des Eintritts und den Grund der Alkalibildung beruhen nach Reichenbach & Seitz zum Teil auf der oft sehr verschiedenen Beschaffenheit der Lackmusmolke, deren richtige Bewertung sehr schwierig ist und dazu geführt hat, daß die Molke fertig aus einer chemischen Fabrik bezogen wird. Die Schwierigkeit besteht darin, daß beim Kochen in alkalischer Lösung neben Milchsäure nicht näher bekannte Zuckerarten entstehen, welche durch Paratyphusbacillen leicht zersetzt werden, und deren Entstehung sich nur dadurch vermeiden läßt, daß aufs allerpeinlichste von vornherein jeder Ueberschuß an Alkali vermieden wird. Wegen dieser Schwierigkeiten haben die genannten Autoren als Ersatz der Lackmusmolke eine künstliche Nährlösung von folgender Zusammensetzung vorgeschlagen: Wasser 1000, Milchzucker 20, Traubenzucker 0,4, Natriumcitrat 2,0, Ammoniumsulfat 1,0, Dinatriumphosphat 0,5, Kochsalz 5,0, Azolitmin 0,22. In dieser Lösung sollen sich sämtliche Bakterien fast genau so wie in guter Lackmusmolke verhalten.

Vergärung der Zuckerarten: Zahlreiche Versuche sind über das Gärvermögen der Paratyphusbakterien verschiedensten Zuckerarten gegenüber angestellt worden. Sie haben nicht alle zu ein und demselben Ergebnis geführt. Das beruht zum Teil auf Fehlern der Versuchsanordnung. Die erste Bedingung dabei ist, daß die Nährmedien — meistens handelt es sich um Bouillon — frei von Zucker, namentlich von dem aus dem Fleisch stammenden Muskelzucker sind. Man vermeidet diesen Fehler, wenn man die Bouillon aus altem, etwas faulem Fleisch herstellt oder die Bouillon vorher durch Einsaat von Colibakterien, welche den Zucker vergären, von letzterem befreit. — Die Neutralisation soll nicht mit Natriumkarbonat, sondern mit Natronlauge oder Dinatriumphosphat vorgenommen werden, weil stärkere, beim Bakterienwachstum entstehende Säure als Kohlensäure in Bläschen ausgetrieben und dadurch Zuckervergärung vorgetäuscht werden kann. Zu beachten ist ferner, daß durch längeres Erhitzen der Milchzuckerbouillon auf 100° in alkalischer Lösung sich geringe Mengen des Milchzuckers unter Aufnahme von Wasser in Traubenzucker umwandeln (invertieren) können, wodurch dann ebenfalls eine Vergärung des Milchzuckers vorgetäuscht werden kann. Wenn man diese Fehler ausschließt, so ergibt sich folgendes:

Milchzucker und Rohrzucker werden nicht vergoren. Säurebildung findet nicht statt. Twort hat die Anpassung der Paratyphusbacillen an die Rohrzuckergärung behauptet. Eine Bestätigung seiner Versuche steht noch aus.

Traubenzucker wird unter Säuerung stets vergoren.

Infolgedessen tritt in

Lackmus-Nutrose-Milchzuckerlösung (Barsiekow-I-Lösung) weder Rötung noch Koagulation auf, während in der

Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung (Barsiekow-II-Lösung) Koagulation des Nutrosekaseïns und Rötung stattfindet.

In der Lackmus-Nutrose-Mannit-Lösung (Hetsch) tritt Rötung, Gerinnung und nur geringe Gasbildung auf.

Dadurch sind die Paratyphusbacillen einerseits ohne weiteres von den Typhusbacillen, welche Traubenzucker nicht angreifen, und andererseits von den Colibakterien, welche außer Traubenzucker auch Milch- und Rohrzucker vergären, mit Sicherheit zu trennen.

Außer diesen Zuckerarten sind noch andere Mono-, Di-, Poly-Saccharide und vielatomige Alkohole geprüft. Die Ergebnisse der verschiedenen Autoren sind keine ganz einheitlichen, was durch die verschiedene Versuchstechnik zu erklären sein dürfte. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß Pentosen und Hexosen unter mehr oder minder ausgesprochener Gasbildung vergoren werden, daß von Disacchariden nur Maltose vergoren wird, und daß in Lösungen von Tri- und Polysacchariden keine Vergärung auftritt. Das Verhalten der einzelnen Zuckerarten und vielatomigen Alkohole ist aus folgender Zusammenstellung ersichtlich, welche die Resultate der meisten Forscher wiedergibt.

Bei Temperaturen von 46° sistiert die Gasbildung (Hübener). Sie tritt wieder auf, sobald die Kulturen bei 37° gehalten werden. Marks sah bei einem Stamm, den er an ein Wachstum auf Nährboden mit verhältnismäßig hohem Gehalt an arseniger Säure resp. Antimon gewöhnt hatte, das Gärungsvermögen Traubenzucker gegenüber schwinden, durch zahlreiche Passagen auf gewöhnlichen Agar wieder entstehen.

	Zuckerart	Vergärung		Zuckerart	Vergärung
Monosaccharide	Dextrose	+	3-wert. Alkohol	Glyzerin	—
	Lävulose	+	4-wert. Alkohol	Erythrit	—
	Galaktose	+	5-wert. Alkohole Pentosen	Xylose	+
	Mannose	+		Arabinose	+
Disaccharide	Saccharose	—		Rhamnose	+
	Laktose	—	6-wert. Alkohole Hexosen	Dulcit	+
	Maltose	+		Mannit	+
Trisaccharide	Raffinose	—		Sorbit	+
Polysaccharide	Dextrin	—			
	Inulin	—			
	Stärke	—			
	Glykogen	—			

Die Menge des gebildeten Gases ist großen Schwankungen unterworfen. Mit Ausnahme der Raffinose, welche hemmt, haben die Zuckerarten in Bouillon keinen Einfluß auf das Bakterienwachstum.

Das Gas, welches bei Vergärung der verschiedenen Kohlehydrate gebildet wird, besteht aus Kohlensäure und Wasserstoff. Das Mischungsverhältnis schwankt sehr und beträgt im Durchschnitt etwa 35:65 (SEIFFERT).

Indolbildung: Bisher ist fast allgemein den Bakterien der Paratyphusgruppe die Fähigkeit, aus dem Pepton der Nährlösung Indol zu bilden, abgesprochen worden und diese mangelnde Fähigkeit als differentialdiagnostisches Merkmal den Colibakterien gegenüber hingestellt worden. Neuerdings glaubten einige Autoren festgestellt zu haben, daß auch den menschlichen Paratyphusstämmen diese Fähigkeit in geringem Maße unter gewissen Bedingungen zukommt. POPPE prüfte verschiedene Peptonarten (Witte-, Adamkewitsch-Pepton, ferner Pepton e carne MERCK und e carne KÖNIG) und fand, daß aus den beiden letzteren Peptonarten kein Indol gebildet wurde, daß dagegen in Pepton-Witte-Bouillon nach längerer Züchtung (15 Tage) Indol auftrat, daß in gewöhnlichem Peptonwasser und der Stammlösung nach VOGES und PROSKAUER und vor allen Dingen in einer Lösung von ADAMKEWITSCHschem Pepton Indolbildung noch früher (nach 5 Tagen) auftrat. ANDREJEW, der eine große Reihe von Typhus-, Paratyphus B-, Suipestifer- und Gärtnerstämmen untersuchte, hatte stets eine positive Indolreaktion. JAFFÉ fand bei einigen Stämmen eine positive, bei anderen eine negative Indolreaktion. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von anderen Autoren (SELTER, CROSSONINI, HUBER & TELLE), welche auch in großen Versuchsreihen unter allen möglichen Variationen zahlreiche Bakterienstämme auf Indolbildung prüften, dabei aber niemals eine positive Reaktion beobachteten, so daß man daran festhalten muß, daß den Paratyphusbakterien eine Indolbildung im allgemeinen nicht zukommt.

Die Unterschiede erklären sich durch die Verschiedenheit der zum Indolnachweis angewendeten chemischen Methoden. POPPE & ANDREJEW gebrauchten die SALKOWSKYsche Indolprobe ohne Ausschüttelung des roten Farbstoffes mit Amylalkohol. Sie bezogen die nach Zusatz von Nitrit und Schwefelsäure auftretende Rot- oder Rosafärbung, wie sie auch bei nicht Indol bildenden Bakterien beobachtet wird, auf die Gegenwart von Indol, ohne zu bedenken, daß der Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure an sich Verbrennungen der organischen Substanz und dadurch einen rosa bis braunroten Farbenton hervorrufen und so leicht Indolbildung vortäuschen kann. Diesen Nachteil besitzt die EHRLICHsche Methode — (die Paradimethylamido-Benzaldehyd-Reaktion) —, die im Jahre 1906 von BÖHME in die Bakteriologie eingeführt ist, nicht.

Sie hat außerdem den Vorzug einer 10mal größeren Empfindlichkeit als die Nitritprobe und sollte daher in jedem Falle angewandt werden. Eine Ausschüttelung des roten Farbstoffes ist nicht erforderlich. Soll sie vorgenommen werden, so eignet sich nicht der von LÖSENER für die SALKOWSKYsche Methode vorgeschlagene Amylalkohol dazu, da dieser mit den EHRLICHschen Reagentien allein eine Rotfärbung erzeugt, sondern nur das Chloroform, bei dem das nicht der Fall ist.

Kreatinin. Burri & Andrejew fanden, daß immer in den Kulturen mit positiver Indolreaktion auch Kreatinin nachgewiesen werden konnte, während Proteïnochrom fehlte, daß umgekehrt Stämme mit positiver Proteïnochromreaktion kein Indol oder Kreatinin bildeten. Letzteres ist jedenfalls bis jetzt bei den Paratyphusbacillen nicht nachgewiesen worden.

Schwefelwasserstoff wird in peptonhaltigen Nährlösungen von allen Stämmen, wenn auch in sehr verschiedener Stärke, gebildet. Nach Seiffert befördert Zusatz von Zucker die Schwefelwasserstoffbildung in sehr starkem Maße, am stärksten Rohrzucker und Lävulose. In dextrose- und milchzuckerhaltigem Nährboden fehlt die Schwefelwasserstoffbildung innerhalb der ersten 24 Stunden. Nach 48 Stunden ist sie in geringem Grade vorhanden. Das Ausgangsmaterial für die Schwefelwasserstoffbildung stellt nach den Untersuchungen von Capaldi und Proskauer das Pepton Witte dar, das Schwefel in leicht abspaltbarer Form enthält.

Proteïnochrom: Die Bildung von Proteïnochrom, die Verbindung eines noch unbekannten Eiweißzerfallprodukts mit Chlor, das nach Winternitz und Erdmann bei der Pankreasverdauung und bei der Eiweißfäulnis entsteht, kommt den Paratyphusbacillen im Gegensatz zu den Colibakterien zu. Poppe konnte Proteïnochrom nicht nachweisen.

Nitritbildung: Der Paratyphus-B-Bacillus bildet in salpeterhaltigen Nährböden kräftig Nitrit, und zwar ohne Rücksicht auf die Menge an Salpeter in einer bestimmten Zeit gleiche Mengen. In den Versuchen von Pelz war schon nach 24 Stunden 47,6 Proz. des Salpeters in salpetrigsaures Kalium umgewandelt und nach 86 Stunden die Höchstgrenze von 100 Proz. erreicht. Jedenfalls bleibt der Paratyphusbacillus in dieser Fähigkeit nicht hinter den Choleravibrionen zurück, sowohl was die Menge der gebildeten Nitrite anbetrifft als auch bezüglich der Zeitdauer, in der die Reduktion vor sich geht.

Auf dem Lackmus-Milchzucker-Kristallviolettagar von Conradi und v. Drigalski bilden die Paratyphusbacillen tiefblaue Kolonien, die nach einigen Tagen ein eingesunkenes Zentrum mit umgebenden wallartigen Rand zeigen können.

Auf der Löfflerschen Malachitgrünplatte entstehen üppige, glasig durchscheinende, leicht getrübte Kolonien, in deren Umgebung das Grün in ein helles Gelb umgewandelt ist. Bei dichter Besäung findet eine vollständige Aufhellung der Grünplatte statt. Außer den Angehörigen der Paratyphus- und Gärtnergruppe wachsen auch Colibakterien und Alkalibildner unter Aufhellung des Nährbodens, doch lassen sie sich meistens durch ihr Aussehen unterscheiden. Auf dem von Lentz & Tietz sowie Leuchs modifizierten Malachitgrünnährboden zeigen die Paratyphusbacillen das gleiche Wachstum.

Auf dem Padlewskischen Nährboden, welcher eine Kombination des Löfflerschen Malachitgrünagars mit einer 10-proz. Lösung von schwefligsaurem Natron darstellt, bilden die Paratyphusbakterien im Gegensatz zu den Colibakterien, welche als intensiv grüne Kolonien wachsen, farblose trübe Kolonien.

Auf dem Alizarin-Malachitgrünnährboden nach Guth wachsen die Bakterien in analoger Weise wie auf der Löfflerschen Originalgrünplatte, aber in deutlichen Kolonien erst nach 40—48 Stunden.

Auf dem Fuchsinagarnährboden von Endo wachsen alle Bakterienstämme als weiße Kolonien im Gegensatz zu Colibakterien, welche leuchtend rote Kolonien produzieren. Dieser Nährboden ist von Gäthgens durch Zusatz von Koffein und Galle und Aenderung der Alkalinität, von Werbitzki durch Zusatz einer Chinagrünlösung, von Kingborg durch Zusatz von Malachitgrün (Löffler) modifiziert. Das Wachstum der Paratyphusbacillen auf diesen modifizierten Nährböden ist dasselbe wie auf der Endoschen Originalplatte.

Auf der Brillantgrünplatte von Conradi bilden Paratyphusbakterien gelbgrüne, durchsichtige, rundliche, üppige Kolonien. Besonders charakteristisch ist die Bildung von Riesenkolonien, die sich durch ihre relative Durchsichtigkeit, die spiegelnde Oberfläche, Randbuchten und das Fehlen feingezackter Ränder auszeichnen.

Auf dem Safranin-Reinblau-Malachitgrün-Galleagar Löfflers bilden die Paratyphusbacillen blau durchsichtige, flach pyramidale, metallglänzende Kolonien mit leicht welligem Rande. Der eigenartige Metallglanz ist am besten nach 24—36-stündigem Wachstum bei schräg auffallendem Licht zu erkennen. Die Umgebung hat einen bläulichen Farbenton. Die Colikolonien sind rötlich, desgleichen die Umgebung.

Auf dem mit farblos gemachtem Reinblau nach Dennemark hergestellten Nährboden wachsen Paratyphuskeime nach 18—20 Stunden bei 37° zu 2—3 mm

im Durchmesser betragenden, farblosen, durchsichtigen, klaren, tropfenartigen Kolonien aus, während die Bakterien der Coligruppe große, trübe und blaue Kolonien bilden.

In ROTHBERGERschen, nach SCHEFFLER modifizierten Neutralrotagar tritt Gasbildung (Zerreißung), Fluoreszenz und gelbliche Färbung auf. Auf dem OLDEKOPschen Agar tritt die Entfärbung schneller und intensiver auf.

Auf dem BUCHHOLTZschen Orceïnnährboden wird die anfangs weinrote Farbe des Agars innerhalb 24 Stunden bis auf einen schmalen Ring an der Oberfläche in ein helles Ockergelb verwandelt. Paratyphus A, Bact. coli, Ruhrerreger lassen die Farbe in den ersten 24 Stunden unverändert. Die beiden ersten Bakterienarten bewirken eine ganz allmählich eintretende Aufhellung.

Der BUCHHOLTZsche Lackmusagar (violette Farbe) wird schon nach 10 Stunden völlig entfärbt. Alle anderen Bakterien entfärben erst nach 36 Stunden oder noch später.

Der BUCHHOLTZsche Malachitgrünagar wird ebenfalls durch die Fleischvergiftungsbakterien innerhalb der ersten 24 Stunden entfärbt. Die anfangs meergrüne Agarsäule zeigt eine hellgelbe Farbe mit einem leicht grünlichen Schimmer.

In Methylorangebouillon nach FRÉGONNEAU wird die zitronengelbe Farbe in eine weißgelbe verwandelt. Im Gegensatz dazu läßt Paratyphus A die Farbe unverändert, während Typhusbacillen nur eine Aufhellung bewirken.

In LÖFFLERscher Malachitgrün-Milchzuckerlösung (Paratyphuslösung) wird die ursprünglich mattgrüne Farbe in eine blasse schmutzig-gelbgrüne verwandelt, während der Typhusbacillus sie nahezu unverändert läßt, und der Colibacillus eine milchgraue Färbung und infolge Vergärung des Milchzuckers eine Durchsetzung mit Gasblasen bewirkt.

Die LÖFFLERsche Malachitgrün-Milchzucker-Traubenzuckerlösung (Typhuslösung) wird von den Fleischvergiftern zerrissen. Die Nutrose wird ausgefällt und bleibt zum Teil in schmutziggrünen Streifen an der Wand des Glases. Der Typhusbacillus verändert sie in eigenartiger Weise. Die Flüssigkeit gerinnt wie saure Milch, und darüber bildet sich eine klare, grüne Flüssigkeit.

In den LÖFFLERschen Safranin-Malachitgrün-Reinblau-Typhus- und Paratyphuslösungen rufen die Paratyphusbakterien nach 24-stündiger Bebrütung folgende Veränderungen hervor: In der Typhuslösung tritt starke Vergärung auf, die Flüssigkeit wird etwas blaurot. In starkem Kontrast dazu nehmen die Röhrchen mit Paratyphuslösungen eine hellrote Farbe an.

Die LÖFFLERschen Safranin-Reinblaulösungen ohne Grünzusatz zeigen nach 24-stündiger Bebrütung folgendes Bild: In der Typhuslösung ist Vergärung mit blauem Gerinnsel eingetreten, die Paratyphuslösung hat eine himbeerrote Farbe angenommen.

LANGE hat einen polytropen Nährboden hergestellt, der als Grundnährsubstanzen Fleischextrakt, Kochsalz, Nutrose und Pepton, als Hilfsreagentien Milchzucker und Mannit, als eigentliche Reagentien Lackmus und Neutralrot enthält und sich in Gärkölbchen unter dem Einfluß der eingeimpften Bakterienart nach den verschiedensten Richtungen hin verändern kann und infolge dieser charakteristischen Veränderungen eine schnelle und bequeme Differenzierung zwischen Typhus-, Paratyphus-A- und B-, Coli-, Proteus-, Alcaligenes-Bakterien gestattet. Die Veränderungen des Nährbodens bestehen in Farbumschlägen und Gasbildung. Starke Gasbildung tritt bei den Bakterien auf, die Milchzucker vergären, geringe Gasbildung bei denjenigen, die Mannit angreifen. Für die Paratyphusbacillen ist der frühzeitige Umschlag des anaëroben Schenkels in Gelbfärbung, die Bildung von nur wenig Gas und die Graurot- bis Graublaufärbung im offenen Schenkel charakteristisch.

Agglutination.

Die Paratyphusbacillen sind leicht agglutinable Mikroorganismen, die im allgemeinen nur geringe individuelle Schwankungen aufweisen. Wie bei anderen Bakterien kommt es auch bei ihnen vor, daß frisch aus dem Körper gezüchtete Stämme inagglutinabel sind und erst nach generationsweiser Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden agglutinierbar werden, daß ferner andere Stämme bei sehr langer Fortzüchtung die Agglutinierbarkeit einbüßen oder die Fähigkeit gewinnen, spontan zu agglutinieren. BODDAERT beobachtete, daß ein Paratyphus-B-Stamm, der durch sein homologes Serum in einer Verdünnung von 1:5000 stark agglutiniert wurde, nach zweimaliger Kaninchenpassage die Agglutinierbarkeit für das homologe und für ein anderes Serum nahezu eingebüßt, für ein

Vergleichende Zusammenstellung des kulturellen Verhaltens der Typhus-, Paratyphus-A- und B- und Colibakterien auf differentialdiagnostisch wichtigen Nährböden.

	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Bact. coli commune
1. Milchzuckerbouillon	keine Gasbildung	keine Gasbildung	keine Gasbildung	Gasbildung
2. Traubenzuckerbouillon	do.	Gasbildung	Gasbildung	do.
3. Traubenzuckeragar	do.	do.	do.	do.
4. Milch	nicht koaguliert; geringe Säurebildung	keine Gerinnung, keine Aufhellung	nicht koaguliert; nach 14 Tagen aufgehellt; alkalisch, Gelbfärbung	koaguliert; starke Säurebildung
5. Lackmusmolke	klar, sauer, rötlich	klar, sauer, mäßige Rötung	anfangs sauer, dann alkalisch, erst rot-violett, dann blau	trüb, sauer, rot
6. Neutralrotagar	keine Entfärbung	Fluoreszenz, Gasbildung	Fluoreszenz, Gasbildung	Fluoreszenz, Gasbildung
7. Milchzucker-Nutrose-Lackmuslösung	unverändert	unverändert	unverändert	Säurebildung, rasche Gerinnung, Rötung
8. Traubenzucker-Nutrose-Lackmuslösung	Säurebildung, Gerinnung, Rotfärbung	Säurebildung, Rotfärbung, Gerinnung	Säurebildung, Gerinnung, Rötung	do.
9. Löfflersche Grünlösung I	keine Gärung; Flüssigkeit gerinnt in toto, über dem Gerinnsel steht eine klare grüne Flüssigkeit	Gärung, Zerreißung der Nutrose, Bildung schmutziger Flocken	Gärung, Zerreißung der Nutrose, Bildung schmutziger Flocken, grüner Schaumring	Gärung, Zerreißung der Nutrose, Bildung schmutziger Flocken, grüner Schaumring
10. Löfflersche Grünlösung II	keine Veränderung	langsame Entfärbung, keine Gärung	langsame Entfärbung, keine Gärung	do.
11. Orcinagar Oldekop-Buchholz	nach 12 Stunden Aufhellung; ockergelbe Farbe	nach 12 Stunden Aufhellung	nach 12 Stunden Aufhellung; ockergelbe Farbe	nach 12 Stunden rote Farbe unverändert
12. 1-proz. Lackmusagar (0.5 Proz., Buchholz)	nach 12 Stunden Entfärbung	nach 12 Stunden Entfärbung	nach 12 Stunden Entfärbung	nach 12 Stunden keine Entfärbung
13. Malachitgrünagar (0,5 Proz., Buchholz)	do.	do.	do.	do.
14. Drigalski-Agar	blaue Kolonien	kleine, blaue, typhusähnliche Kolonien	blaue Kolonien	rote Kolonien
15. Endo-Agar	farblose Kolonien	farblose Kolonien	farblose Kolonien	leuchtend rote Kolonien
16. Malachitgrünagar (Löffler)	zartes Wachstum ohne Verfärbung	zartes, feines Wachstum ohne Verfärbung	kräftiges Wachstum mit Aufhellung, Gelbfärbung	kein oder schlechtes Wachstum
17. Kinborgsches Säurefuchsinagar	farblose Kolonien	farblose Kolonien	farblose Kolonien	rote Kolonien
18. Padlewski-Malachitgrünagar	do.	do.	do.	do.
19. Löfflers Malachitgrün-Safranin-Reinblau-Agar	flache bläuliche Kolonien mit eigenartigem Metallglanz.	bläuliche Kolonien mit Metallglanz	bläuliche Kolonien mit Metallglanz	dicke, saftige, rot werdende Kolonien
20. Indol				+

Mäusetyphusserum aber behalten hatte. Manche Stämme werden von vornherein von hochwertigen Seris nicht beeinflußt und behalten diese Eigenschaft dauernd bei.

Die Art der Agglutination ist nicht charakteristisch. Man beobachtet alle möglichen Uebergänge von der grobflockigen zur feinflockigen Agglutination.

Künstliche agglutinierende Sera lassen sich durch Vorbehandlung von Tieren mit Paratyphusbacillen leicht herstellen. Am besten eignen sich Kaninchen und Esel. Bemerkenswert ist, daß man mit abgetöteten Kulturen wirksamere Sera mit hohem Titer erhält, wobei die zur Abtötung benutzte Temperatur innerhalb weiter Grenzen schwanken kann, während die Vorbehandlung mit lebenden Kulturen, wegen der infektiösen Eigenschaften der Bakterien, nur mit kleinen Dosen geschehen kann und daher im allgemeinen nicht so hochwertige Sera liefert. Wichtig ist ferner, daß die auf erstere Art gewonnenen Sera eine größere Gleichmäßigkeit insofern erkennen lassen, als sie den verschiedenen Stämmen gegenüber nur geringe Titerschwankungen aufweisen.

Die Agglutination mittelst eines hochwertigen Paratyphusserums ist im allgemeinen streng spezifisch. Ausnahmen kommen allerdings vor.

In neuerer Zeit sind von verschiedenen Autoren ungewöhnliche agglutinatorische Erscheinungen an Paratyphusstämmen festgestellt. Sobernheim & Seligmann fanden bei einigen echten menschlichen Paratyphusstämmen, welche auf den gewöhnlichen Agarnährböden zwei verschiedene Wachstumsformen zeigten, bei der Prüfung ihres agglutinatorischen Verhaltens eine Verschiedenheit der Reaktionen. — Stämme, welche runde glashelle, glatte Kolonien bildeten, wurden nur vom Paratyphusserum beeinflußt, Stämme, welche ein abweichendes Wachstum zeigten, wurden zwar auch vom Paratyphusserum, wenn auch etwas niedriger als die anderen Kulturen agglutiniert, gleichzeitig aber noch in hohen Verdünnungen in charakteristischer Weise vom Gärtnerserum beeinflußt. Andere echte menschliche Paratyphusstämme, die anfangs nur auf Paratyphusserum reagiert hatten, zeigten später nur die eine, von ihnen als atypisch bezeichnete Wuchsform und dementsprechend eine doppelseitige Reaktion, auf Paratyphusserum sowohl wie auf Gärtnerserum. Diese doppelseitig reagierenden Stämme weisen außer auf den Agarnährböden auch noch auf anderen Nährböden graduelle Unterschiede auf, nämlich Verlangsamung der Alkalibildung in Lackmusmolke und der Säurebildung und Ausflockung im Barsiekow-Traubenzucker. Außerdem weichen sie in ihrem antigenen Verhalten ab. Während die Herstellung von Immunserum mit abgetöteten echten Paratyphusstämmen leicht gelingt, machen die Doppelstämme Schwierigkeiten. Bei ihnen ist wie bei den reinen Gärtnerkulturen eine intensive Vorbehandlung nötig, und stets gelingt die Immunisierung leichter mit lebenden Kulturen als mit erhitzten. Das mit den doppelt reagierenden Stämmen erzeugte Serum hatte reinen Paratyphuscharakter, d. h. Gärtnerstämme wurden nicht agglutiniert, obwohl die zur Herstellung benutzten Kulturen für Gärtnerseren agglutinabel waren, so daß also bei diesen Kulturen ein Unterschied zwischen agglutininbildender und -bindender Fähigkeit bestand.

Widerstandsfähigkeit.

Physikalischen Einflüssen gegenüber ist der Paratyphusbacillus widerstandsfähiger als der Typhusbacillus. Die Dauer seiner Lebensfähigkeit in der Außenwelt (Boden, Stuhl, Wasser) übertrifft jedenfalls die des Typhusbacillus (Kolle-Hetsch). In Stubenkehricht wurde er bis zu 80 Tagen, in Kohlen- und Aschenmüll bis zu 136 Tagen, in eingetrockneten und trocken aufbewahrten Faeces bis zu 2 Jahren lebensfähig gefunden (Hilgermann, Mayer). Mosebach wies Paratyphusbacillen in den von Bacillenträgern benutzten Abortgruben nach und Rimpau fand sie in der Straßenrinne unterhalb eines Hauses mit einem Paratyphuskranken selbst 6 Stunden nach der Desinfektion des Erdreichs mit Chlorkalkwasser. Nach den Untersuchungen von Almquist wachsen und vermehren sich Paratyphusbacillen in Düngerstoffen bei Temperaturen von 18° und 24°. In 5 Monate alten, zum Teil gänzlich eingetrockneten Kulturen fanden sich noch lebensfähige Keime (Jürgens). In zugeschmolzenen, unter den mannigfachsten Temperaturverhältnissen aufbewahrten Röhrchen halten sich Agarkulturen drei Jahre lang lebensfähig (Martini). An Seidenfäden angetrocknete Paratyphusbakterien hatten ihre Lebensfähigkeit 213 Tage bewahrt (Heim). Im Blutegel wurden sie noch nach 3 Monaten am Leben gefunden (Steffenhagen).

Kersten sah sie in ausgekühlter Milch bis zu 61 Tagen, in einer bei Zimmertemperatur gehaltenen Milch bis zu 64 Tagen und in einer bei 37° aufgehobenen Milch bis zu $4^1/_2$ Monaten lebensfähig.

Hüne fand, daß Paratyphusbacillen eine große Empfänglichkeit der physiologischen Kochsalzlösung gegenüber besitzen. In 1 ccm Kochsalzlösung, die $^1/_{2000}$ Oese Kultur enthielt und bei 37° gehalten wurde, war die Zahl der Bakterien bereits nach $^1/_2$ Stunde auf den achten Teil, nach 2 Stunden auf den zwölften Teil reduziert. Nach 4 Stunden waren überhaupt lebende Bakterien nicht mehr nachweisbar.

Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungsergebnisse von Weichel[1], welcher den Einfluß des Kochsalzgehaltes namentlich in Hinsicht der Wirkung der Pökelung näher studierte. Er fand eine verschiedene Wirkung, je nachdem es auf die Bakterien in künstlichen Kulturmedien oder in Fleisch einwirkt, und in ersterem Falle wieder, je nachdem die Zahl der im Medium vorhandenen Keime eine große oder geringe ist. Werden gut gewachsene Kulturen mit Kochsalz versetzt, so erfolgt die Abtötung erst nach verhältnismäßig langer Einwirkung des Kochsalzes. Mit 15-proz. Kochsalzlösung überschichtete Agarkulturen und 25 Proz. Kochsalz enthaltende, bei 15—18° aufbewahrte Bouillonkulturen können bis zum 33. Tage lebensfähige Keime enthalten.

Die keimtötende Wirkung des Kochsalzes in künstlichen Nährmedien wird, abgesehen von der Menge des zugesetzten Kochsalzes und von der Art des Nährmediums (ob Agar oder Bouillon), sowie von der Art des Zusatzes (ob trocken oder gelöst), durch die Temperatur und die Zahl der vorhandenen Keime wesentlich beeinflußt. Das Kochsalz ist in höheren Konzentrationen (10 Proz. und darüber) bei Zimmer- und höherer Temperatur ein Mittel, das nachträglich in die Nährmaterialien gebrachte Paratyphusbakterien in verhältnismäßig kurzer Zeit tötet.

Im Fleisch, das mit Paratyphusbacillen infiziert ist und gepökelt wird, sterben die Bakterien bei Verwendung von 12—19 Proz. Kochsalz erst nach 75 Tagen ab, bei 10—13-proz. Kochsalzlösung sind sie noch nach 80 Tagen lebensfähig. Diese Untersuchungsergebnisse stimmen mit denen Serkowskis & Tomczaks überein, welche den Einfluß des Kochsalzes auf die Bakterien der Fleischvergiftungen untersuchten.

Gegen Räucherung sind die Paratyphusbacillen verhältnismäßig widerstandsfähig.

In Bouillonkulturen und Milch sterben Paratyphusbacillen bei einer Temperatur von 60° in einer Stunde ab (Kolle). $^1/_2$-stündige Einwirkung dieser Temperatur genügt nicht zur Abtötung, ebensowenig 25 Minuten langes Erhitzen der Kulturen auf 70° oder 5 Minuten währende Einwirkung einer Temperatur von 75° (Fischer). Bei Erhitzung auf 80—100° gehen sie in kurzer Zeit zugrunde.

Im Wurstbrei können nach den Untersuchungen von Uhlenhuth & Hübener Paratyphusbacillen 2 Stunden langes Kochen der Wurst aushalten. Nach Rimpau werden mit paratyphusbacillenhaltigem Fleisch gestopfte Würste nach $^1/_2$—$^3/_4$-stündigem Aufenthalt in heißem Wasser von 95—96° nicht frei von diesen Erregern. Bei der küchenmäßigen Zubereitung von Fisch werden Paratyphusbakterien nach Eckersdorff nicht abgetötet, da im Innern großer Stücke die zur Abtötung notwendigen Hitzegrade nicht erreicht werden. Ein 15 cm langes, 10 cm hohes Stück eines Seehechtes, das künstlich mit Paratyphusbacillen infiziert war und $^1/_2$ Stunde im geschlossenen Kochtopf gekocht wurde, wies an der Peripherie 100°, im Innern 42° auf. Trotzdem zeigte es die weiße Farbe des gekochten Fischfleisches, das noch massenhaft die eingeimpften Bakterien in lebendem Zustande barg. Aehnliche Verhältnisse walten bei dem Fleisch der Schlachttiere ob. In einem Falle fanden sich lebende Paratyphusbacillen im Kalbfleisch, das im Weckschen Apparat eingekocht war. Das Kalb war notgeschlachtet; sein Fleisch hatte 23 Erkrankungen an Paratyphus verursacht (G. d. Pr. St.).

Im Pferdeserum sterben Paratyphusbacillen schnell ab, hingegen wird ihr Wachstum durch leukocytenhaltiges oder leukocytenfreies Pferdeplasma nicht beeinträchtigt (Hoessli, Fraenkel und Much).

In Bakteriengemischen haben die Paratyphusbacillen weniger als die Typhusbacillen unter der Konkurrenz der Colibakterien zu leiden. Werden Colibakterien und Paratyphusbacillen zu gleichen Teilen in Bouillon gemischt, dann 24 Stunden bei 37° gehalten, so besteht die Kultur aus $^2/_3$ Colibakterien und $^1/_3$ Paratyphus-

bacillen, während Typhusbacillen in diesem Falle überwuchert werden. Werden Typhusbacillen mit Paratyphusbakterien in derselben Weise gemischt, so überwuchern die letzteren die ersteren Erreger! BECKERS hebt hervor, daß in Galle-Blutgemischen Typhusbacillen von Paratyphusbacillen überwuchert werden, was beim Vorliegen einer Mischinfektion zu berücksichtigen ist. Von Paracolibacillen werden sie innerhalb kurzer Zeit überwuchert und vernichtet (TITZE).

Ueber die Widerstandsfähigkeit der Paratyphusbacillen chemischen Mitteln gegenüber liegen bisher systematische Untersuchungen noch nicht vor. CONRADI, v. DRIGALSKI und JÜRGENS erwähnen nur, daß sie im allgemeinen beträchtlich größer ist als die der Typhusbacillen. Diese Ansicht wird auch von anderen Autoren geteilt, wohl hauptsächlich auf Grund von gelegentlichen Beobachtungen bei Prüfungen von Desinfektionsmitteln, zu denen auch Paratyphusbakterien mit Verwendung fanden. Bei der Zimmerdesinfektion durch Formaldehyd gehen die Erreger zugrunde, einerlei, ob Autan, Autoform oder das Kaliumpermanganat angewendet wird (HILGERMANN). In 1-proz. Formalinbouillon sterben sie nach 40 Minuten ab. Formalinzusatz zu Milch in einem Verhältnis von 1:25000 tötet dagegen die Erreger des Paratyphus innerhalb 3 Tagen nicht ab (KOLLE). In essigsauren Konserven sterben die Paratyphusbacillen in 2—3 Stunden ab (SAMMET). Salzsäurepepsin in 1-proz. Lösung, welches nach den Untersuchungen von BÜRGERS eine Reihe von lebenden Bakterien, unter ihnen auch den Mäusetyphus, verdaut, greift Paratyphusbacillen in unerhitztem Zustande nicht an, wohl aber die auf 60° erhitzten Bakterien.

Pathogenität und Virulenz.

Der Paratyphusbacillus ist im Gegensatz zu dem Typhusbacillus für verschiedene Tierarten hochpathogen. Besonders empfänglich und empfindlich sind für die experimentelle Infektion die kleinen Laboratoriumstiere, namentlich weiße Mäuse und Meerschweinchen, dann folgen Kaninchen, graue Mäuse und Ratten. Jedoch ist die Virulenz für diese Tiere sehr schwankend und variabel. Die Wirkung hängt mit von der Art der Einverleibung, der Beschaffenheit und dem Alter der Kulturen ab, sie nimmt stufenweise ab, je nachdem die Bakterien intraperitoneal, intravenös, intramuskulär, subkutan oder intrastomachal einverleibt werden. Manche Stämme töten bei intraperitonealer Injektion weiße Mäuse und Meerschweinchen in Dosen von $^1/_{10000}$ Oes. Für Kaninchen beträgt die tödliche Dosis ca. $^1/_4$—$^1/_2$ Normalöse bei intravenöser Verimpfung. FRAENKEL und MUCH (l. c.) züchteten aus perityphlitischem Eiter einen Stamm, von dem $^1/_{1000000}$ Oese Meerschweinchen bei intraperitonealer Impfung regelmäßig tötete.

In den Versuchen GLASERS (l. c.) zeigten Kochsalzaufschwemmungen von Agarkulturen eine viel geringere Pathogenität als Bouillonkulturen.

Bei der subkutanen Impfung der Laboratoriumstiere entsteht an der Impfstelle eine harte Infiltration, welche bei längerer Dauer der Impfkrankheit sich in einen Abszeß verwandeln kann. In den meisten Fällen erfolgt aber der Tod durch eine allgemeine Septikämie, ehe es zu den ausgesprochenen lokalen Veränderungen gekommen ist. Es zeigen dann die großen Körperhöhlen trübserösen Inhalt oder serös-fibrinöse Auflagerungen oder bei sehr akutem Verlauf zahlreiche punktförmige Blutungen. Die Organe der Bauchhöhle weisen parenchymatöse Trübungen auf, die Milz ist meistens beträchtlich geschwollen, in ihr, namentlich aber in der Leber, kann es zur Bildung multipler, umschriebener, grauweißer, nekrotischer Herde kommen.

Diese Eigenschaft teilen die menschlichen Paratyphusbacillen mit anderen Stämmen der Paratyphusgruppe, namentlich den Schweinepestbacillen und Kälberruhrbakterien. Die histologischen Veränderungen, speziell bei den mit menschlichen Paratyphusbacillen infizierten Laboratoriumstieren, sind von FRAENKEL und MUCH, sowie HOFMANN näher studiert, während die durch die tierpathogenen Bakterien der Paratyphusgruppe hervorgerufenen Veränderungen von JOEST, LANGER, BUGGE, PITT u. a. beschrieben worden sind. (Siehe die betreffenden Kapitel.) Nach dem übereinstimmenden Urteil aller Autoren handelt es sich dabei um eine Nekrose des Parenchyms, mit teilweiser zentraler Erweichung. Die Leberzellen sind in eine kern- und farblose homogene Masse umgewandelt, in deren Umgebung in Degeneration begriffene Zellen sich befinden, die wiederum ein dichter Wall von Leukocyten umgibt. In dem Detritus werden selten Bakterien gefunden, dagegen in großen Mengen in der Umgebung der nekrotischen Herde. Manche Autoren glauben, daß die Nekrose eine Folge der Verhinderung der Blutzufuhr durch Bakterienverstopfung der Kapillaren

ist. In der Tat sieht man häufig die Kapillaren durch bacilläre Thromben vollständig verstopft und die angrenzenden Parenchymzellen im Zerfall. Andere (Hofmann) führen die Erscheinungen auf Toxinwirkung zurück. Hofmann vergleicht die Veränderungen der Leber mit denen bei Phagocytosevergiftung. Diese Frage bedarf noch weiterer Klärung. Dadurch, daß den nekrotischen Zellen benachbarte Zellen der Nekrose verfallen, entstehen die makroskopisch sichtbaren, größeren grauweißen Herde, die an Zahl, Ausdehnung und Gestalt sehr wechseln können. Sie können zentral gelegen sein oder an die Oberfläche heranreichen, so daß die Schnittfläche des Organs bisweilen ein landkartenähnliches Aussehen haben kann, indem graue und grauweiße Stellen mit der braunen oder rotbraunen Farbe des normalen Organs abwechseln. Reichen die Herde bis an die Oberfläche heran, so sind meistens auch fibrinöse oder fibrinös-eitrige Beläge der Serosa vorhanden.

Manche Paratyphusstämme rufen bei den Laboratoriumstieren entzündliche Veränderungen an der Gallenblase hervor. Bereits Lemierre und Abrami konnten beim Kaninchen künstlich eine Cholecystitis erzeugen. Neuerdings gelang es Fraenkel & Much mit großer Regelmäßigkeit mit ihrem Paratyphusstamm bei Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen bei jeder Art der Einverleibung eine echte, in ihren Graden wechselnde akute Entzündung der Gallenblase zu erzeugen. Während diese normalerweise eine zarte, dünne, durchscheinende Wand mit hellgoldgelbem Inhalt zeigt, ist sie bei den geimpften Tieren mehr oder weniger hochgradig verändert, am wenigsten bei den Mäusen, am stärksten und häufigsten bei den Meerschweinchen. In manchen Fällen ist sie geschrumpft, in anderen Fällen durch die Gallenmenge abnorm stark ausgedehnt. Der Inhalt ist trübe, entweder dünnflüssig oder von rahmartiger Konsistenz, oft ausgesprochen eiterig oder blutig-eitrig. Den äußeren Wandungen liegen oft fibrinöse Beläge auf. Die feinen histologischen Veränderungen sind eingehend von Fraenkel & Much studiert und werden, wie folgt, beschrieben:

„Die Endothelien des serösen Ueberzugs der Gallenblase sind geschwollen, die subserösen Gefäße zum Teil prall mit Blut gefüllt. Hier und da finden sich perivaskulär angeordnete Anhäufungen einkerniger zelliger Elemente. Aber auch unabhängig von den Gefäßen lassen sich flächenhafte, in der Subserosa ausgebreitete, kleinzellige Infiltrate erkennen. Die Muscularis ist wohl erhalten, aber in einzelnen Muskellagen durch, hier gleichfalls in wechselnder Reichhaltigkeit vorhandene, ein- und mehrkernige Zellen auseinandergedrängt. Die Hauptveränderungen finden sich in der eigentlichen Schleimhaut. Ihre Falten erscheinen beträchtlich geschwollen und verbreitert, so daß sich benachbarte Schleimhauterhebungen direkt berühren. Die Tunica propria ist aufs dichteste teils von polynukleären Leukocyten, teils von roten, in Häufchen zusammenliegenden Blutzellen durchsetzt; auch die fixen Bindegewebszellen sind geschwollen. Einzelne Kapillaren in den Schleimhautfalten sind von massigen, das Gefäßvolumen total verstopfenden Bacillenpröpfen erfüllt. Das Oberflächenepithel ist auf große Strecken noch vollkommen erhalten, an anderen Stellen durch darunter angesammelte, mit Bakterien untermischte Leukocytenhäufungen abgelöst, oder nur in lockerem Zusammenhang mit der Unterlage. Das Gallenblasenlumen enthält blutig-eitrige Galle, der allenthalben dichte Bakterienschwärme beigemengt sind. Dieser Inhalt läßt sich bis in den Grund vieler Schleimhautbuchten der Gallenblasenwand verfolgen. Bisweilen beobachtet man, ganz in Uebereinstimmung mit den Befunden an menschlichen, in solcher Weise erkrankten Gallenblasen ein Fortschreiten des Prozesses von dem Fundus einzelner Buchten auf die tieferen Wandschichten bis nahe an die Serosa heran und trifft in der Nachbarschaft solcher umschriebener Wandabszeßchen von Leukocyten- und Bakterienthromben okkupierte Lymphgefäße. Die in den Schleimhautkapillaren nachweisbaren Bakterienpfröpfe liegen bald mehr an der Basis, bald an der Spitze der Falten. Aber nicht nur in den Schleimhaut- und tieferen Wandgefäßen, sondern auch extravaskulär, frei im Gewebe, vor allem in der Submucosa, werden Bacillenhäufchen und -schwärme angetroffen. Zu diesen Befunden gesellt sich bisweilen ein, besonders stark in der Subserosa in die Erscheinung tretendes Oedem, wobei die fixen Gewebszellen sternförmige Gestalt annehmen, so daß das Gewebe den Eindruck eines myxomatösen macht."

Die Nebennieren lassen bei Meerschweinchen zuweilen eine intensive Braunfärbung erkennen, wie sie nach subkutaner Verimpfung von tödlichen Dosen Diphtherietoxins für diese Tierart charakteristisch ist (Bonhoff).

Die Darmschleimhaut zeigt stets Schwellung und Rötung, mitunter punktförmige Blutungen. Bei Kaninchen sind sogar ulzeröse Prozesse beobachtet worden. Der lymphatische Apparat des Darmes läßt oft kaum Veränderungen erkennen. Der

Darminhalt ist dünnflüssig, gelblich, schleimig oder blutig. Selbst bei subkutaner Einverleibung erscheinen die Bakterien sehr bald im zirkulierenden Blute und im Darminhalte.

Die Dauer der Infektion ist bei subkutaner Verimpfung sehr verschieden und richtet sich nach der Virulenz und Menge der einverleibten Bakterien, sowie nach der Tierart. Mäuse und Meerschweinchen sterben meist innerhalb der ersten 24—36 Stunden selbst nach Dosen von 0,05 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur.

Bei der intravenösen Einspritzung gehen die Tiere unter den Erscheinungen der Septikämie zugrunde. Bei Injektionen in die Ohrvenen von Kaninchen, denen der Ductus choledochus unterbunden oder reseziert ist, sind die Erreger schon nach 24 Stunden im Darm nachweisbar, und zwar finden sie sich hauptsächlich in der Darmwand, welche Hyperämie und Ecchymosen zeigt, weniger im Darminhalt (Bucky).

Die intraperitoneale Verimpfung der Erreger ruft eine akute serös-eitrige Peritonitis mit hochgradiger Injektion der Darmserosa hervor. Bei dieser Art der Applikation genügen oft schon kleinste Mengen 24-stündiger Agarkultur oder Bouillonkultur, um den Tod der Meerschweinchen herbeizuführen.

Bei der Verfütterung von Paratyphusbacillen an Laboratoriumstiere haben die verschiedenen Autoren sehr verschiedene Resultate gehabt. Der Erfolg hängt hier von der Art und dem Alter der Tiere, dem Alter der Kulturen und der Art des Nährbodens, auf dem sie gewachsen sind, ab. Am empfänglichsten sind für die stomachale Einverleibung meist Mäuse, dann folgen Meerschweinchen und Kaninchen, während Ratten am schwersten per os zu infizieren sind. Junge Tiere sind empfänglicher als alte, und frische Kulturen wirksamer als längere Zeit fortgezüchtete. So hatte Schellhorn bei seinen Fütterungsversuchen mit Fleisch, das mit 8 Wochen alten Paratyphusbakterien infiziert war, nur 10 Proz. Todesfälle nach 26 Tagen, während die Verfütterung mit frischen Paratyphuskulturen infizierten Fleisches an Mäuse in 100 Proz. innerhalb 4—5 Tagen den Tod verursachte. In den Versuchen, die v. Vagedes anstellte, gingen Mäuse nach Fütterung von Agarkulturen nicht ein. Sie starben aber, sobald Hühnereiweiß, auf dem die Paratyphusbacillen 24 Stunden bei 37° gezüchtet waren, verfüttert wurde.

Nach Kolle-Hetsch können die Paratyphusbacillen solche Virulenz erlangen, daß sie per os Mäuse regelmäßig unter dem Bilde des Mäusetyphus töten.

Vom Geflügel ist die Taube für eine intramuskuläre Injektion empfänglich. Werden $^1/_5$—$^1/_{10}$—$^1/_{20}$ ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur einer Taube in den Brustmuskel injiziert, so tritt ein rapider Schwund des Muskels auf, so daß nach 12—14 Tagen kaum noch etwas von dem Muskel zu fühlen ist. Die Taube stirbt nach 14—20 Tagen unter den Erscheinungen der Kachexie. Die geringen Reste des Brustmuskels haben ein graues Aussehen, fühlen sich weich an und zeigen auf dem Durchschnitt zahlreiche submiliare graue Knötchen, die in der Umgebung der Injektionsstelle am zahlreichsten sind, und mit der Entfernung allmählich abnehmen. An den inneren Organen sind diese Knötchen oder andere Veränderungen nicht zu finden. Nach Seiffert zeigen die Knötchen den Bau von Tuberkeln. Um ein verkästes Zentrum ist eine große Menge von Riesenzellen angeordnet, an denen die große Kernzahl (nach Seiffert bis zu 40 Kerne) auffällt und die in ihrem Innern kleine Bakterienhäufchen bergen. Wo noch Muskelfasern vorhanden sind, zeigen diese nicht die geringste Andeutung einer fettigen Degeneration. Dagegen sind die Maschen des perimuskulären Bindegewebes mit massenhaften Leukocyten und zahlreichen Fetttropfen angefüllt. In den Versuchen von v. Vagedes erlagen Tauben der intravenösen und intramuskulären Impfung unter dem Zeichen rasch verlaufender Vergiftung. Sehr stark waren hierbei die Ecchymosen der serösen Häute ausgebildet, so daß Brustfell und Herzbeutel wie mit Blut bespritzt aussahen. Nach Seiffert ist die Degeneration des Brustmuskels der Tauben nach intramuskulärer Verimpfung der Paratyphusbacillen eine spezifische Wirkung dieser Mikroorganismen und differentialdiagnostisch zu verwerten. Paratyphus-A-Bacillen rufen nicht die geringsten Veränderungen hervor. Demgegenüber ist jedoch zu betonen, daß die Empfänglichkeit der Tauben für eine Infektion mit Paratyphusbacillen keine absolute ist. Kolle & Hetsch bezeichnen sie beispielsweise als refraktär und Much & Fraenkel gelang es nicht, Hühner und Tauben durch intramuskuläre Verimpfung von 5 Oesen zu infizieren. Nach Reinhold sind mit massigen Dosen in folgender Reihenfolge verschieden leicht zu infizieren Tauben, Enten, Gänse, Hühner.

Auch unsere Schlachttiere sind für die menschlichen Paratyphusbacillen empfänglich, wie aus den wenigen bisher vorliegenden Versuchen geschlossen werden muß. In Versuchen Kutschers und Meinickes erkrankten 1 Ziegenlamm und 2 Kälber nach Verfütterung unter schweren Erscheinungen (Temperatursteigerung, verminderte Freßlust, Durchfälle), während andere Tiere — 2 Hammel, 3 alte Ziegen, 4 Hunde, 1 Pferd — entweder nur Fieber- oder gar keine Krankheitserscheinungen erkennen ließen. Die Prüfung des Blutes der auf die Fütterung reagierenden Tiere auf Antigene hatte niemals ein positives Ergebnis. Bei den häufigen Untersuchungen von Stuhl und Blut konnten niemals Paratyphusbacillen gefunden werden, was die Untersucher mit einem schnellen Zerfall der Bakterien im Darm erklären. Schmitt konnte bei Verfütterung von Paratyphusbacillen an Kälber keine krankhaften Reaktionen auslösen, dagegen erwiesen sich dieselben Stämme als hoch pathogen von der Schleimhaut der oberen und mittleren Luftwege aus (Versprayung) und auch bei subkutaner, intravenöser und intraperitonealer Einverleibung. Aus dem Blute der tödlich erkrankten Tiere konnten Paratyphusbacillen in Reinkultur gezüchtet werden. Reinhard & Seibold impften Ziegen Paratyphusbacillen in das Euter, in die Bauchhöhle und den Uterus. In allen Fällen trat tödliche Sepsis auf. Eine Injektion in das Kniegelenk rief eine vorübergehende Entzündung, keine Sepsis, hervor. Zwei Ziegen, die mit Paratyphusbacillen gefüttert wurden, erkrankten nicht. In den Versuchen von Uhlenhuth rief Verimpfung auf Schweine nur leichtes Kranksein hervor. Fraenkel & Much fütterten Hunde monatelang ohne jede krankmachende Wirkung. In den Versuchen Hottingers zeigten sich Paratyphusbacillen Katzen und Hunden gegenüber pathogen.

Giftbildung.

Die Paratyphusbakterien besitzen die Eigenschaft, in der Kultur lösliche Gifte zu bilden. Ob es sich dabei um echte Toxine im Sinne der Diphtherie- oder Tetanustoxine handelt, ist noch eine offene Frage. Kraus und v. Stenitzer ist es zunächst bei einer Reihe von Typhusstämmen gelungen, unter Berücksichtigung des Alkaleszenzgrades und des Alters von Bouillonkulturen giftige Substanzen nachzuweisen, welche im Tierkörper (Pferd und Ziege) Antitoxinproduktion hervorzurufen vermögen, mithin als echte Toxine anzusehen sein würden. Giftwirkung und Giftneutralisation konnten sie dabei am besten am Kaninchen mittels intravenöser Injektion studieren. Aehnliche Resultate erhielten sie mit dem artverwandten, biologisch nahestehenden Mikroorganismen, den Paratyphus-, Mäusetyphus- und Schweinepestbacillen.

Die in Zweiliterkolben angelegten Bouillonkulturen wurden bei 37° bebrütet, nach verschiedenen Zeiten, nachdem sie auf ihre Reinheit geprüft waren, karbolisiert (4 ccm konzentrierte Karbolsäure auf ein Liter Kulturflüssigkeit), 24—48 Stunden stehen gelassen und dann durch Papierfilter, analog der Diphtheriebouillon klar filtriert. Die Filtrate wurden dann bezüglich ihrer Giftigkeit an Kaninchen (intravenös) ausgewertet. Auf diese Weise gelang es bei einer Reihe von Paratyphusstämmen sowie auch bei Mäusetyphus- und Schweinepestbacillen, nach 11—27 Tagen Kulturfiltrate zu erhalten, welche in Mengen von 1—3 ccm bei intravenöser Injektion Kaninchen in 5—24 Stunden töten.

Charakteristische Krankheitszeichen oder typische pathologisch-anatomische Veränderungen ließen sich bei den injizierten Tieren ebensowenig wie bei Intoxikation mit Typhusgiften konstatieren. Die Kaninchen werden zunächst hinfällig, bekommen Diarrhöe und können bereits nach 5 Stunden verenden. Bei der Obduktion findet man häufig flüssigen Darminhalt und leichte Injektion der Darmschleimhaut. Auf Meerschweinchen und Mäuse ist die Giftwirkung unsicherer.

Da es sich um ein sehr labiles Gift handelt, welches binnen wenigen Tagen seine Wirksamkeit fast vollständig verlieren kann, so ist das Experimentieren mit den Kulturfiltraten wie beim Typhus sehr erschwert.

Der Beweis, daß es sich bei den nachgewiesenen löslichen Giften um echte Toxine mit antigenen Eigenschaften handelt, ist von den Autoren noch nicht erbracht. Sie schließen das aus der interessanten Feststellung, daß diese Gifte in spezifischer Weise durch Typhusantitoxin neutralisiert werden können. In einem Versuch gelang es ihnen sogar, Kaninchen durch Typhuspferdeserum gegen Paratyphus- und Mäusetyphustoxin präventiv in spezifischer Weise zu schützen, während Cholera- und Dysenteriesera die Wirkung der Typhus- und Paratyphusgifte nicht beeinflußten. Die Ansicht der Untersucher, daß es sich

dabei wirklich um dem Diphtherie- und Tetanustoxin analoge Gifte handelt, wird von den meisten Autoren nicht geteilt.

FRANCHETTI versuchte im WASSERMANNschen Laboratorium ein antitoxisches Paratyphusserum herzustellen. Er gewann aus wässerigen Extrakten von Paratyphusbacillen und Bouillonkulturfiltraten, die nach der Vorschrift von KRAUS und STENITZER hergestellt waren, Stoffe, welche auf Kaninchen toxisch wirkten. Das Blutserum der mit diesen Extrakten immunisierten Kaninchen erlangte die Fähigkeit, innerhalb bestimmter Dosen die toxische Wirkung der Extrakte zu neutralisieren. Die Neutralisation der Filtrate blieb zweifelhaft. Diese neutralisierende Wirkung folgte aber nicht dem Gesetz der multiplen Proportionen. Außerdem zeigten die antitoxischen Sera agglutinierende und bakterizide Eigenschaften.

YAMANOUCHI gewann im PASTEURschen Institut aus eiweißreicher Bouillon (500 g Fleisch auf 2 Liter 5-proz. Peptonlösung) nach 7-tägigem Wachstum durch Filtration mittels Chamberlandfilter ein für Kaninchen bei intravenöser und intraperitonealer Verimpfung von 0,5 pro Kilo tödlich wirkendes Gift, das durch Temperaturen von 60° abgeschwächt, von 100° völlig zerstört, durch Antityphusserum und das antiendotoxische Serum von BESREDKA neutralisiert, dagegen nicht durch das Serum der Wiener Autoren (KRAUS und STENITZER) beeinflußt wurde. Die neutralisierende Wirkung zeigte sich aber nur, wenn beide Stoffe — toxinhaltiges Serum und antitoxinhaltiges Serum — auf einmal eingespritzt wurden, dagegen war bei getrennter Injektion eine präventive Wirkung nicht zu konstatieren.

Wenn daher zur Zeit die Frage, ob Paratyphusbacillen echte Toxine zu bilden vermögen, noch als eine offene anzusehen ist, so steht doch fest, daß bei längerem Wachstum der Bakterien in flüssigen Medien Gifte entstehen, welche hitzebeständig sind, bei der Filtration der Kulturen durch bakteriendichte Filter in das Filtrat übergehen und bei subkutaner, intravenöser und intraperitonealer Einverleibung Laboratoriumstiere töten können. Man bezeichnet sie als Toxine im allgemeinen Sinne des Wortes. Diese Eigenschaft ist aber nicht konstant, vielmehr in demselben oder noch höherem Grade variabel wie die Virulenz und Tierpathogenität. Es ist daher kein Wunder, daß die verschiedenen Autoren bei der Prüfung ihrer Stämme sehr verschiedene Resultate gehabt haben. Dazu kommt, daß sie sich sehr verschiedener Methodik zum Nachweis der Toxine bedient haben. Das Alter der Kultur, die Beschaffenheit der Nährböden, die Höhe und Dauer der Abtötungstemperatur, die Größe der Dosen, die Applikationsweise sind für den Ausfall der Prüfungen von großer Bedeutung. Sie variieren bei den einzelnen Untersuchern so sehr, daß man sich über die Verschiedenheit der Ergebnisse nicht wundern darf. Eine systematische Bearbeitung dieser Frage nach einheitlichen Grundsätzen wäre eine dankenswerte Aufgabe.

Schon SCHOTTMÜLLER (l. c.) hatte 1903 beobachtet, daß gekochte Bouillonkulturen Meerschweinchen nach stomachaler Einverleibung krank machen, nach intraperitonealer Injektion zu töten vermögen.

BRION & KAYSER (l. c.) impften Mäuse mit Chamberlandkerzenfiltrat 3 Tage alter Bouillonkulturen ohne krankmachende Wirkung. Dagegen töteten Kulturen, die $1^1/_2$ Stunden bei 56° gehalten und abgetötet waren, bei subkutaner Verimpfung weiße Mäuse in kurzer Zeit.

v. VAGEDES (l. c.) impfte Meerschweinchen mit 1 Oese durch strömenden Dampf abgetöteter Agarkultur subkutan. Die Tiere starben.

ROLLY[1] benutzte 6 Tage alte, 10 Minuten lang gekochte Bouillonkulturen und impfte Mäuse mit 2 ccm, Meerschweinchen mit 3 ccm unter die Haut. Die Mäuse starben nach 2—3 Tagen, die Meerschweinchen nach 4—6 Tagen. Die Sektion der Tiere zeigte teils seröses Exsudat der Peritoneal- und Pleurahöhle, parenchymatöse Trübung verschiedener Organe, wässerigen Inhalt der Dünndärme.

KONRICH verwendete 4 Tage alte Bouillonkulturen, die 1 Stunde auf 60° oder 10 Minuten auf 100° erhitzt waren. Die mit 0,1 ccm intraperitoneal geimpften Mäuse waren schon 1 Stunde nach der Einspritzung krank, zeigten 10—16 Stunden später Lähmungen der hinteren und vorderen Extremitäten und waren nach 40 Stunden tot. 0,1 ccm Filtrat 5 Tage alter Bouillonkulturen töteten bei intraperitonealer Verimpfung Mäuse nach 10—20 Stunden, desgleichen Meerschweinchen nach Impfung von 0,5 ccm. Bei subkutaner Impfung derselben Kultur in Mengen von 1—3 ccm erkrankten Meerschweinchen schnell und heftig an Zittern, Schwäche und Durchfällen, erholten sich aber wieder.

In den Versuchen von YAMANOUCHI wirkte intravenöse Injektion des Filtrats von 8 Tage alten Bouillonkulturen krankmachend.

Glaser (l. c.) ließ Paratyphusbacillen auf gewöhnlichem Agar und Zuckeragar 5, 15 und 25 Tage lang wachsen, spülte dann den Bakterienrasen mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung ab, ließ sie in dieser noch 48 Stunden bei 37°, filtrierte dann durch Reichelfilter, und injizierte je 1 ccm einer Maus intraperitoneal. Sämtliche Tiere blieben gesund und boten auch keinerlei Krankheitserscheinungen dar. Auch je 1 ccm von den nach denselben Zeiträumen filtrierten Bouillonkulturen rief keinerlei Intoxikationserscheinungen hervor. Auch wirkte durch Reichelfilter filtrierter Fleischsaft von sterilen Fleischstückchen, die mit Paratyphusbacillen beschickt und 2 Tage bei 37° bebrütet waren, bei intraperitonealer Injektion von 1 ccm bei Mäusen nicht giftig. Der in gleicher Weise nach 5 Tagen Bebrütung gewonnene Fleischsaft tötete Mäuse bei gleicher Impfweise nach 18—24 Stunden. Das tat aber auch der reine Fleischsaft. Es ist anzunehmen, daß das Fleisch durch Autolyse eine derartige Veränderung erfährt, daß der Fleischsaft an und für sich giftig wirkt.

Hofmann sah Mäuse nach Injektion von Filtraten 24- und 48-stündigen Bouillonkulturen eingehen. Das 1 Stunde auf 85° erhitzte Filtrat wirkte ebenfalls tödlich. Hofmann nimmt an, daß die Toxine mit Hilfe proteolytischer Fermente von den lebenden Paratyphusbacillen sezerniert werden. Er schließt das aus der Aehnlichkeit der anatomischen und physiologischen Wirkung der Toxine mit der der Eiweißprodukte, die durch die Verdauung mit tierischem tryptischem Ferment entstehen. Als anatomische Veränderung sah er, abgesehen von herdförmiger Nekrotisierung parenchymatöser Organe, Zerstörung von Erythrocyten mit konsekutiver Hämosiderosis der Milz, Auftreten von Blutbildungsherden in der Leber und Thrombosierung von Gefäßen.

Epidemiologie.

(Nahrungsmittel, Kontakt, Wasser, Gebrauchsgegenstände.)

Für die Verbreitung des Paratyphus kommen in erster Linie Nahrungsmittel, an zweiter Stelle die Kontaktinfektion, an dritter das Wasser, an vierter Gebrauchsgegenstände in Betracht. Die für den Typhus so charakteristische sommerliche Steigerung der Morbiditätskurven ist beim Paratyphus nicht beobachtet.

Nahrungsmittel.

In viel höherem Grade als beim Typhus sind beim Paratyphus Nahrungsmittel Träger und somit Ueberträger des Infektionsstoffes. Viele Nahrungsmittelvergiftungen stellen weiter nichts als Paratyphen dar. Das gilt besonders von den Massenerkrankungen an Paratyphus.

Milch-, Vanille-, Mehl- und Eier-Speisen.

Der erste, der als eine der Ursachen bei dieser Art von Nahrungsmittelvergiftungen Paratyphusbacillen nachwies, war v. Vagedes (l. c.).

In seinem Falle handelt es sich um eine aus Grieß, Zwieback, Aepfeln, Enteneiern, Milch und Vanillezucker bestehende Speise, nach deren Genuß 5 Familienmitglieder an schwerer Gastroenteritis erkrankten, welcher ein 14-jähriger Sohn nach 2 Tagen erlag. Die Speise war tags zuvor, an einem Julitage, bereitet, in frischem Zustande ohne Schaden genossen, dann in der Speisekammer 24 Stunden aufbewahrt worden. Aus den Entleerungen der Erkrankten und den Leichenteilen des Verstorbenen wurden Paratyphusbacillen gezüchtet, welche hitzebeständige Gifte bildeten.

Es gleicht dieser Fall einer von Curschmann beschriebenen, ebenfalls nach Genuß einer Vanillespeise aufgetretenen Massenerkrankung von 22 Fällen, unter denen eine Person der Vergiftung erlag. Das Gericht war am Abend zuvor im Juni hergestellt und bis zum nächsten Mittage in dem Vorraum eines Fleischkellers aufbewahrt. Aus den Resten der Vanillespeise, den Stuhlgängen verschiedener erkrankter Personen, ferner aus der Leber des Verstorbenen wurde der Paratyphusbacillus von Curschmann gezüchtet.

Levy und Fornet haben dann später einen ähnlichen Fall beschrieben, in welchem nach Genuß einer Vanillegriesspeise 7 Mitglieder eines Haushaltes an akutem Paratyphus erkrankten. Thomas berichtet über einen Fall aus Posen, in welchem 11 Personen einer Familie und ihre Gäste nach Genuß einer Mehlspeise an Paratyphus erkrankten. Aus Gießen ist 1910 über einen akuten Paratyphus bei mehreren Personen nach Genuß einer Vanille-Crême berichtet, desgleichen aus dem Regierungsbezirk Hildesheim, wo ein Vanillepudding in einer Familie bei 6 Personen akuten Paratyphus verursachte (G. d. Pr. St.*). Wernicke wies bei einer Reihe von Personen, die in Posen nach dem Genuß einer Vanilletorte, zu deren Herstellung Sahne aus einer mit Paratyphus verseuchten Molkerei verwendet worden war, erkrankt waren, Paratyphusbacillen in den Ausleerungen nach.

Mit Crême gefüllte Backwaren verursachten 1907 in Mühlheim Land (Re.-Bez. Cöln) die Erkrankung von etwa 70 Personen an Brechdurchfall mit teilweise schweren Vergiftungserscheinungen. Eine Massenerkrankung an Paratyphus von 32 zum Teil schweren Fällen riefen in einem Ort der Schweiz Crêmeschnittchen hervor, welche aus einer und derselben Konditorei bezogen waren (Walker). Sie erinnert an eine von Prigge & Sachs-Müke in Deutschland im Orte S. beobachtete und ätiologisch als Paratyphus festgestellte Epidemie, deren Ursache Crêmeschnittchen aus einer Bäckerei waren, deren Besitzer an Paratyphus litt.

Crêmeschnittchen und Sahnenballen waren ferner die Ursache einer von Libetrau beschriebenen Massenerkrankung mit 3 Todesfällen an Paratyphus in Hagen. Die Infektion hatte wahrscheinlich durch eine Krankenpflegerin, die in dem Hause des Bäckers wohnte und einen Paratyphus durchgemacht hatte, stattgefunden.

Durch eine paratyphusbacillenhaltige Milchsuppe wurden 20 Personen im Erholungsheim Löwenitz (Posen) infiziert, von denen eine nach ca. 8 Tagen unter schweren toxischen Erscheinungen starb. Zugleich erkrankte dort unter ähnlichen Erscheinungen ein kleiner Hund, der die Suppe mitgenossen hatte (B. d. G. d. Pr. St. 1908).

Eine von Jacobitz & Kayser eingehend untersuchte, bei Soldaten nach Genuß von Fadennudeln aufgetretene Massenerkrankung war durch den Paratyphusbacillus verursacht, der bei den Kranken und in den aus Milch und Mehl hergestellten, in Paketen verpackten Fadennudeln nachgewiesen wurde.

Aus den angeführten Beispielen geht hervor, daß mehl- und eierhaltige Milchspeisen, insbesondere vanillehaltige Crême, einen zur Vegetation und besonders zur Toxinproduktion ganz vorzüglich geeigneten Nährboden für Paratyphusbacillen abgeben müssen.

Die Verunreinigung der Speisen mit den Bakterien der Paratyphusgruppe kann dadurch zustande kommen, daß ein Bestandteil der zusammengesetzten Gerichte von Haus aus paratyphusbacillenhaltig ist, oder daß die fertige Speise nachträglich mit den Bakterien infiziert wird. In ersterer Beziehung ist von Interesse, daß Milch wiederholt Paratyphus verursacht hat, und daß auch in alten verdorbenen Eiern diese Mikroorganismen nachgewiesen worden sind.

Milch.

Paratyphusinfektionen durch Milch sind mehrfach beobachtet. Die älteste von Fischer beschriebene Epidemie ist die Massenerkrankung von über 50 Personen auf dem Gute Futterkamp (Kreis Plön), wo die Infektion der Milch wahrscheinlich durch zwei an Enteritis leidende Kühe erfolgte, in deren Organen später Paratyphusbacillen gefunden wurden. Mitte April 1906 erkrankte in Billerbeck eine Frau, deren Kind vorher an Durchfällen gelitten hatte, sowie ein 4-jähriges Kind einer anderen Familie an Paratyphus. Beide Familien hatten Milch aus einem Hause bezogen, unter dessen Bewohnern seit 6 Wochen Paratyphuserkrankungen vorgekommen waren.

Im Amt Hartum (Kreis Minden) erkrankten 1907 68 Personen an Paratyphus, von denen infolge Komplikationen 3 starben. Mit großer Bestimmtheit konnte die Sammelmolkerei in Hille als Vermittlerin der Infektion festgestellt

*) G. d. Pr. St. = Gesundheitswesen des Preußischen Staates.

werden. In der Familie des Molkereibesitzers waren kurz vor dem Ausbruche der Epidemie zwei Fälle von typhösen Erkrankungen vorgekommen, desgleichen in der Familie eines Milchlieferanten.

1908 kam es in der Kinderkrippe des Vereins Volkswohl zu Halle a. S. zu einer Paratyphusepidemie durch infizierte Milch von einem Stadtgute. Die Molkerei und die Waschküche, in der Sachsengänger ihre Kleider wuschen, befanden sich in einem und demselben Raum. Es wird angenommen, daß auf diese Weise die Infektion der Milch stattfand. Anfang Juli 1908 traten in der Bodelschwinghschen Anstalt Gadderborn 25 Fälle von Paratyphus auf, welche auf infizierte Milch der Bethelmolkerei zurückgeführt wurden. Im Jahre 1909 wurden im Kreise Neuwied zahlreiche Fälle von Paratyphus durch Milch eines Gutes verursacht, wo 3 Schweizer und ein Kind der Vogtfrau, welche das Reinigen der Milchkammern besorgte, an Paratyphus erkrankt waren. In demselben Jahre wurde zu Münster i. W. eine Epidemie von 15 Fällen durch Milch von einem Landwirt verursacht, in dessen Milchgeschäft eine Magd Paratyphusbacillen ausschied. Im Jahre 1910 entstand im Landkreis Münster i. W. eine Epidemie von 32 Fällen durch infizierte Milch einer Sammelmolkerei. In demselben Jahre wurden im Reg.-Bez. Coblenz 20 Fälle durch Milchgenuß verursacht. In 9 Fällen hatten die Erkrankten die Milch von einem Gute bezogen, von dem Ende 1909 eine größere Paratyphusepidemie ausgegangen war. Mehrere Fälle ereigneten sich in einer Irrenanstalt, in der eine Kuhmagd als Bacillenträgerin ermittelt wurde. (G. d. Pr. St.) Im städtischen Krankenhaus zu Konstanz traten gehäufte Fälle von Paratyphus auf, als deren Ursache von Küster die frisch gelieferte Milch, welche die Keime enthielt, festgestellt werden konnte.

Nach Nielsen entstand in einem kleinen isolierten Waldbezirk (im Bezirk Guben) eine große Paratyphusepidemie. Ausgangspunkt war die Milch einer Sammelmolkerei, die von einem Mädchen infiziert war, das vorher in Bergen zwei Paratyphuspatienten gepflegt hatte.

Gram führt eine Paratyphusepidemie von 16 Fällen in Graesvik auf Milch aus ein und derselben Bezugsquelle zurück. Im Dorfteich, der die Wasserleitung der Kuhställe speiste, wurden Paratyphusbacillen gefunden, in der Milch und den Faeces der Gutsbewohner dagegen nicht.

Es ist wahrscheinlich, daß frühere nach Genuß von Milch oder Buttermilch unter Vergiftungserscheinungen aufgetretene Massen- oder Gruppenerkrankungen, von denen die Jahressanitätsberichte eine größere Reihe aufzählen, durch Bakterien der Paratyphusgruppe bedingt worden sind.

Kartoffelsalat.

Auffällig ist, daß bisher über Paratyphusinfektionen durch gekochte Kartoffeln wenig bekannt geworden ist, obwohl diese einen ganz ausgezeichneten Nährboden für Paratyphusbacillen abgeben. Der einzige bisher publizierte Fall ist die von Jacobitz & Kayser (l. c.) beschriebene Gruppenerkrankung an Brechdurchfall nach Genuß von Kartoffelsalat, in welchem Paratyphusbacillen nachgewiesen wurden.

Konserven.

Bei einzelnen Konservenvergiftungen sind Paratyphusbacillen als Ursache ermittelt. Zum ersten Male wurden sie von Rolly in Leipzig bei einer durch Bohnengemüse verursachten Massenvergiftung gefunden. Sie bildeten hitzebeständige Gifte, und Rolly nimmt an, daß die Vergiftung in der Hauptsache eine Folge der Toxine war. Bohnensalat soll die Ursache einer im Jahre 1908 bei einer aus Holland zugereisten Person festgestellten Paratyphuserkrankung gewesen sein. 5 Fälle von Paratyphus traten 1909 in der Lungenheilstätte Belzig nach Genuß von Bohnensalat auf. In Cöln erkrankten 6 Personen nach Genuß von Büchsenbohnen an Brechdurchfall. Im Stuhlgang eines Kranken wurden paratyphusverdächtige Kolonien gefunden. (G. d. Pr. St.)

Käse.

Da Paratyphusbakterien nicht selten in der Milch vorkommen, so nimmt es nicht wunder, daß sie auch in den Produkten der Milch — weniger in der Butter als im Käse — angetroffen werden und unter Umständen für den Menschen pathogene Eigenschaften entfalten.

Fonteyne isolierte bei einer Massenvergiftung von 40 Fällen durch verdorbenen Käse einen dem **Paratyphusbacillus** gleichenden Mikroorganismus, der für Laboratoriumstiere bei subkutaner und stomachaler Einverleibung tödlich wirkte. Nach Mitteilungen von Holst werden in Norwegen nach Knetkäse häufig Gastroenteritiden beobachtet, als deren Ursache die Jensenschen Paracolibacillen, welche zur Paratyphusgruppe gehören, angesprochen werden.

Berg beobachtete folgende Käsevergiftung: Ein 36-jähriger Mann hatte im Juni 1908 mit seiner Frau und erwachsenen Tochter Tilsiter Käse genossen. Alle drei erkrankten an Brechdurchfall, der Mann am schwersten, die Tochter am leichtesten. Ersterer starb am 6. Tage unter dem Bilde einer schweren Cholera nostras. Aus dem Darminhalt und den Organen wurde der **Paratyphus-B-Bacillus** gezüchtet, der sich auf Käse 14 Tage hielt, Mäuse schnell tötete und durch das Serum der genesenen Frau agglutiniert wurde. Zwei (bzw. einer) Paratyphusfälle mit den Erscheinungen des Brechdurchfalles sollen nach dem Bericht über das Gesundheitswesen (1910 und 1911) des Preußischen Staates in Witten resp. in Borken nach Käsegenuß aufgetreten sein.

Fischspeisen.

In der Literatur sind einige Fälle beschrieben, in denen Fischspeisen Massenerkrankungen an Paratyphus verursachten.

In Zürich war im Jahre 1904 eine Paratyphusepidemie durch eine Sendung Meerhechte bedingt, die sich mehrere Tage auf dem Transport befunden hatten und verschieden lange Zeit nach der Zubereitung — 24, 36 und 48 Stunden — genossen waren. Der Länge der Aufbewahrungszeit parallel gingen die aufgetretenen Krankheitserscheinungen. Wichtig und für die Möglichkeit einer akzidentellen Verunreinigung ursprünglich genußtauglicher Fleischwaren beweisend war der Umstand, daß auch andere mit den gekochten Meerhechten aufbewahrte Fische sich ebenso schädlich erwiesen. Aus dem Blut von zwei der Fischvergiftung erlegenen Personen wurde der Paratyphusbacillus gezüchtet, und das Blut der anderen Kranken agglutinierte diesen Mikroorganismus.

Zwei ähnliche Fälle sind von Abraham und Rommeler beobachtet und beschrieben:

In Frankfurt a. M. erkrankten im Sommer 1906 in einer Pension 28 Personen im Alter von 18—30 Jahren wenige Studen nach Genuß von Seehecht an Erbrechen, Durchfall, Schwäche und Fieber, das bis zu drei Tagen anhielt. Nach 8 Tagen waren alle Patienten genesen. In dem Fischfleisch, das in keiner Weise verändert schien, wurde der Bac. paratyphosus B nachgewiesen.

In Neunkirchen erkrankten 1909 unmittelbar nach Genuß von Seebarsch 5 Familienmitglieder an akuter Gastroenteritis. Nur der Vater, der den Fisch nicht angerührt hatte, blieb gesund. Das Serum der 5 Erkrankten agglutinierte Paratyphusbacillen in einer Verdünnung 1:100. Paratyphusbacillen wurden von Rommeler nur im Darminhalt eines Kindes nachgewiesen. Der negative Befund bei den anderen hat nichts Auffälliges, da die Stühle erst nach Eintritt der Genesung untersucht wurden.

Wiechert berichtet über eine durch Paratyphusbacillen bedingte Fischvergiftung, an der 5 Familienmitglieder unter sehr akuten Erscheinungen erkrankten. Ein Fall verlief unter dem Bilde schwerster Sepsis, der am 18. Tage mit dem Tode endete.

Ob Fische analog den Schlachttieren intra vitam Paratyphusbacillen aufnehmen und so zur Vergiftung führen, ist noch nicht festgestellt. Eine in Thale beobachtete Paratyphusepidemie wird mit einem Paratyphus der Forellen in Beziehung gebracht. Ueber letztere Krankheit ist jedoch nichts Näheres gesagt. (G. d. Pr. St.)

Paratyphusinfektionen nach Muschel- und Austerngenuß sind in Italien, nach Hummermayonnaise, Austern und Kaviar in einzelnen Fällen in Deutschland beobachtet worden (Gesundheitswesen des Preußischen Staates 1907—1909). In Isola sollen Paratyphuserkrankungen durch Genuß von Meerschnecken verursacht sein (Möbius). Meinertz beobachtete im unmittelbaren Anschluß an Genuß von Krabben einen akuten Paratyphus mit positivem Blutbefund.

Anderweitige Nahrungsmittel.

Von Aumann sind einmal in Backpflaumen und zweimal auf Brot Paratyphusbacillen nachgewiesen. Diese Befunde hingen mit schweren Paratyphuserkrankungen zusammen, die in einem Falle sogar zum Tode führten. Ueber gehäufte Paratyphusfälle, die wahrscheinlich durch Brot vermittelt waren, hat Schroeder berichtet. Paratyphusinfektionen nach Nahrungsmittelgenuß, ohne daß mit Sicherheit ein bestimmtes Nahrungsmittel als die Quelle der Infektion ermittelt werden konnte, sind mehrfach beobachtet. So berichtet Marmann über eine derartige Gruppenerkrankung nach Genuß eines aus Blumenkohl und Kalbsbraten bestehenden Gerichts, desgleichen Ruge & Rogge über eine an Bord eines Schiffes nach einer Mahlzeit aufgetretene Gruppenerkrankung an Paratyphus. Sechs in der Chirurgischen Klinik in Halle a. S. 1907 plötzlich aufgetretene Paratyphusfälle werden auf eingeschleppte Nahrungsmittel zurückgeführt. Bürger berichtet über eine nach Genuß von Wurst oder Huhn aufgetretene Gruppenerkrankung von 5 Personen, von denen ein $4^1/_2$ Jahre altes Kind starb. Als Ursache wurde der Paratyphus-B-Bacillus festgestellt. Im Jahre 1906 war nach dem Bericht von Aumann eine aus 6 Personen bestehende Familie B. nach dem Genuß eines aus Gänsefleisch, Speckgrieben, Brot und Reis zubereiteten Essens unter den schwersten Erscheinungen erkrankt, darunter eine Person mit tödlichem Ausgang. Die bakteriologische Untersuchung ergab, daß sämtliche Bestandteile der Speise mit Paratyphus-B-Bacillen infiziert waren. In den Sanitätsberichten sind mehrfach Gruppen- und Massenerkrankungen an Paratyphus in geschlossenen Anstalten erwähnt, deren explosionsartiger Ausbruch infizierte Nahrungsmittel als Infektionsquelle annehmen läßt.

Kontaktinfektion.

Die Erkenntnis der Bedeutung der Kontaktinfektion bei der Weiterverbreitung des Typhus ist eine Errungenschaft der in den letzten Jahren auf den Typhusbekämpfungsstationen systematisch durchgeführten Nachforschungen nach der Entstehungsweise der

Typhusfälle. Nach einer Zusammenstellung KLINGERS war in den Jahren 1906 und 1907 unter 1397 Fällen, bei denen eine bestimmte Infektionsquelle ermittelt wurde, 1315mal die Uebertragung durch persönliche Berührung — Kontakt — 59mal durch Milch, 22mal durch sonstige Nahrungsmittel, 2mal durch Wasser und 2mal durch Wäsche erfolgt! Ueber die während dieser Zeit festgestellten 307 Paratyphuserkrankungen sind von dem Berichterstatter leider keine diesbezüglichen speziellen Angaben gemacht. Er weist aber darauf hin, daß das epidemiologische Verhalten des Paratyphus sich eng an den Typhus anschließt, und daß auch Uebertragungen von Person zu Person ziemlich einwandfrei festgestellt sind. Andererseits verhehlt er nicht, daß die Paratyphusfälle ätiologisch meist noch schwerer zu klären sind als die Typhuserkrankungen, daß als Infektionsvermittler anscheinend Nahrungsmittel bevorzugt werden, daß im Gegensatz zu den Typhusbacillen die Keime hierin eine massenhafte Vermehrung erfahren, und daß neben dem Menschen auch Haustiere Brutstätten des Paratyphusbacillus und damit Infektionsquellen bilden können.

Durch Kontaktinfektion verursachte Einzelerkrankungen sind in einwandsfreier Weise von mehreren Autoren festgestellt und beschrieben worden. SCHOTTMÜLLER hat bereits für einen seiner ersten Fälle eine Uebertragung von einem paratyphuskranken Patienten durch Kontakt angenommen. Auf der Typhusstation des Stadtkrankenhauses zu Posen infizierte sich eine Wärterin bei der Pflege eines Paratyphus-Kranken, desgleichen eine Schwester im Bürgerhospital zu Cöln bei der Pflege einer Paratyphusbacillen-Dauerausscheiderin (siehe später). Im Reg.-Bez. Gumbinnen steckte eine an Paratyphus erkrankte Magd die Tochter ihres Dienstherrn an. Ein in seine Heimat beurlaubter Soldat erkrankte 2 Tage nach seiner Ankunft im Elternhause an Paratyphus und infizierte seine Schwester. In der Provinzialheilanstalt zu Warstein wurde ein Paratyphusfall eingeschleppt, der infolge Kontaktinfektion zwei weitere Erkrankungen an Paratyphus verursachte. HILGERMANN berichtet über einen Fall, in welchem eine Dienstmagd, welche mehrere Tage in einem Ort mit Paratyphuskranken zum Besuch verweilt hatte, nach Rückkehr an Paratyphus erkrankte und ihren behandelnden Arzt infizierte, der seit 1/2 Jahr den verseuchten Ort nicht mehr besucht hatte und mit sonstigen Paratyphuskranken nicht in Berührung gekommen war. In einem anderen Falle stellte derselbe Autor in dem Eiter eines pleuritischen Exsudats bei einem Kranken Paratyphusbacillen fest. 3 Wochen später erkrankten 3 Angehörige desselben Haushalts an Paratyphus. Die Berichte über das Gesundheitswesen des Preußischen Staates zählen mehrere Paratyphusepidemien auf, in denen Wasser, Milch und sonstige Nahrungsmittel als Infektionsträger ausgeschlossen werden konnten und die Uebertragung nur durch Kontakt stattgefunden haben kann. Im Hospital zu Münster erkrankten mehrere Kranke der chirurgischen Abteilung plötzlich an Paratyphus. Der Infektionskeim war von einem wegen Knochenmarksentzündung aufgenommenen Kranken eingeschleppt und wahrscheinlich durch gemeinsame Benutzung des Aborts verbreitet.

Bei der Epidemie in Rheydt mit ca. 100 Fällen soll die Verbreitung von Person zu Person erfolgt sein. Die Epidemie zog sich über 60 Tage hin und breitete sich hauptsächlich unter der dem Arbeiter-

stande angehörigen Bevölkerung aus, ohne daß ein Stadtteil besonders bevorzugt wurde. Die Zahl der Zugänge betrug, nach 5-tägigen Intervallen berechnet: 3, 8, 6, 11, 7, 7, 4, 1, 1, 2. Auf demselben Wege soll eine im Juni bis Oktober desselben Jahres im östlichen Stadtteil zu M.-Gladbach aufgetretene Epidemie von 24 Fällen verbreitet sein. In Weitmar, Kr. Bochum, traten in einer Familie 9 Fälle von Paratyphus unter dem Bilde des Abdominaltyphus unmittelbar nacheinander auf. Es wird Uebertragung von Person zu Person angenommen. Zwei andere Hausbewohner steckten sich in der Familie an. In der Landespflegeanstalt Tapiau sind seit 1905 wiederholt Hausepidemien, die entweder auf die Männer- oder Frauenseite beschränkt blieben, aufgetreten. Dabei soll Kontaktinfektion die alleinige Rolle gespielt haben. Fortineau & Ribereau beobachteten in Frankreich mehrere Hausepidemien, bei denen die Weiterverbreitung durch Kontakt geschah.

Wasser.

Von de Feyfer & Kayser ist eine Paratyphus-Epidemie, die 1902 in Eibergen (Holland) auftrat, in Beziehung zu dem Wasser eines Eibergen durchfließenden Baches, der Berkel, gebracht worden. Es handelt sich um 4 Gruppenerkrankungen von im ganzen 14 Fällen. Die 4 Gruppenerkrankungen (Hausepidemien) verteilten sich auf die Monate März, April, Mai, Juni. Nur zwei Familien, in denen Paratyphus ausgebrochen war, hatten nachweisbar Wasser aus der Berkel getrunken. Zwei Familien hatten keine Beziehungen zu dem Bach gehabt, ihren Wasserbedarf vielmehr aus eigenen Grundwasserbrunnen gedeckt, deren Verseuchung durch Berkelwasser nach der Lage auszuschließen ist. Der hydrische Ursprung der Epidemie ist daher nicht einwandfrei nachgewiesen. Die Autoren kommen zu dieser Annahme auch nur per exclusionem, da Milch, Butter und ähnliche Nahrungsmittel als Ueberträger nicht in Betracht kommen konnten.

Die 1904 in Saarbrücken unter einem Truppenteil aufgetretene Paratyphusepidemie ist von Hünermann, Conradi, v. Drigalski & Jürgens als eine Infektion der zentralen Wasserversorgung des betreffenden Truppenteils infolge eines defekten Klosetts aufgefaßt worden. Auch hier kommen die Autoren mehr per exclusionem als auf Grund zwingender tatsächlicher Verhältnisse zu der Annahme einer Wasserinfektion.

Kellermann führt eine bei einem Infanterieregiment in Bremen 1906 aufgetretene Gruppenerkrankung von 12 verschiedenen Kompagnien angehörigen Militärpersonen an Paratyphus mit Wahrscheinlichkeit auf den Genuß von Wasser in einem Nachbardorf zurück. Hier waren zu der fraglichen Zeit Paratyphuserkrankungen vorgekommen, während in Bremen damals Paratyphus nicht herrschte.

Collin & Fortineau haben eine Paratyphusepidemie beschrieben, die bei einem französischen Artillerieregiment während des Manövers auftrat, im Verlauf von 6 Wochen 56 Mann ergriff und als deren Ursache sie ohne zwingenden Grund den Genuß von Wasser aus einem Brunnen anschuldigen, der in der Nähe einer Wäscherei lag. Sacquépée, Bellot und Combe führen in Paris aufgetretene Paratyphuserkrankungen mit Wahrscheinlichkeit auf Genuß von Seinewasser zurück.

Nach dem Bericht über das Gesundheitswesen des Preußischen Staates 1905 enthielt das Wasser einer öffentlichen Pumpe, aus der eine Frau, deren Kind an Paratyphus erkrankte und die selbst Paratyphusbacillen ausschied, ihr Wasser holte, Paratyphusbacillen. In dem Bericht über das Jahr 1908 werden 4 Paratyphusfälle in einer Familie auf den Genuß schlechten Wassers aus einem Moorbrunnen zurückgeführt. Nach demselben Bericht erkrankte in einem Stift ein Lehrmädchen an Paratyphus. Einige Zeit darnach erkrankten 3 Mitinsassen und eine Lehrköchin gleichfalls an Paratyphus. Die Kranken hatten das Wasser eines Brunnens benutzt, der in der Nähe des gemeinsamen Aborts lag, sich als stark verjaucht erwies und daher als Infektionsquelle angesehen ist.

Im Landkreise Hagen erkrankten 12 Ziegelarbeiter und ihre Angehörigen an Paratyphus, dessen Entstehung mit Sicherheit auf Genuß schlechten, dem Wasserloch einer Wiese entnommenen Wassers zurückgeführt werden mußte. 16 in Thale (Harz) 1910 aufgetretene Paratyphen wurden auf Infektion durch Bodewasser zurückgeführt und in Beziehung zu dem daselbst festgestellten Paratyphus der Forellen gebracht.

Einwandsfrei ist die von Sion & Negel in Jassy (Rumänien) beobachtete Gruppenerkrankung von 5 Fällen unter den Bewohnern eines Hauses, die ihr Wasser aus ein und demselben Brunnen bezogen. Im Blut von 4 Kranken und im Wasser des Brunnens wurden Paratyphusbacillen nachgewiesen. Ebenso kann die von Vincent beschriebene, 1905 in Tours und Fonteorault ausgebrochene Paratyphusepidemie kaum anders als durch Trinkwasser ihre Verbreitung gefunden haben.

Eine in Illingen-Genweiler (Bez. Trier) 1910 explosionsartig aufgetretene, sich auf mehrere hundert Fälle belaufende Paratyphusepidemie wurde auf die Gemeindewasserleitung zurückgeführt, deren Bohrbrunnen mit dem Oberflächenwasser kommunizierte. In den meisten Fällen verlief die Krankheit schnell und beschwerdelos. Doch ließen die Agglutinationsbefunde keinen Zweifel an einer Paratyphusinfektion*).

Einen gleichzeitigen Befund von Typhusbacillen und Paratyphusbacillen im Wasser hat Conradi erhoben. Es handelt sich um das Wasser eines Springbrunnens in einem Park, das im gefrorenen Zustande von dem Kinde des Besitzers geschluckt wurde. Das Kind war darnach an Typhus mit Ausscheidung von Typhus- und Paratyphusbacillen in den Dejekten erkrankt. Beide Bakterienarten wurden in dem den Springbrunnen mit Wasser speisenden Kanal gefunden, der seinerseits wieder Wasser aus einem den betreffenden Ort durchfließenden Bach erhielt. Bürgers fand in dem zu Trinkzwecken benutzten Wasser des Tanks eines Schiffes, unter dessen Besatzung gleichzeitig und nebeneinander mehrere Fälle von Typhus und Paratyphus vorkamen, Typhus- und Paratyphusbacillen.

Gebrauchsgegenstände.

Inwieweit Gebrauchsgegenstände eine Weiterverbreitung des Paratyphus bewirken können, ist noch nicht genügend festgestellt. In

*) Anmerk. b. d. Korrektur. Inzwischen von Prigge im Klin. Jahrbuch 1912 beschrieben.

dem Bericht über das Gesundheitswesen des Preußischen Staates 1905 findet sich ein Fall erwähnt, in welchem Bierflaschen und Biergläser aus einem Ausschank, den ein kranker Lehrling verseucht hatte, eine Epidemie verursacht haben sollen. Hilgermann nimmt in einem eine Näherin betreffenden Fall an, daß die Uebertragung durch Kleider aus Paratyphushäusern erfolgt sei.

Nach den im Vorstehenden geschilderten Beobachtungen liegen also die epidemiologischen Verhältnisse beim Paratyphus ganz ähnlich wie beim Typhus. Während aber bei diesem in den meisten Fällen sich eine Beziehung zu anderen Typhusfällen nachweisen läßt und somit der Mensch im Mittelpunkt der epidemiologischen Erscheinungen als diejenige Quelle sich darstellt, aus der entweder durch direkten Kontakt oder auf den Umwegen über Wasser, Milch und andere Nahrungsmittel immer neue Infektionen sich ableiten lassen, kann beim Paratyphus nicht nur der kranke oder gesunde Mensch (Bacillenträger), sondern auch das kranke oder gesunde(?) Tier Ausgangspunkt der Infektionen für Menschen werden. Diese Infektionen gehören in das Kapitel der Fleischvergiftungen, deren Aetiologie zwar keine einheitliche ist, an deren Entstehung aber nach den Untersuchungsergebnissen der letzten Jahrzehnte Paratyphusbakterien den Hauptanteil haben. Wir verweisen in dieser Beziehung auf das nächste Kapitel, in welchem die Fleischvergiftungen für sich geschlossen abgehandelt sind.

Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe als Erreger der gastrointestinalen Form der Fleischvergiftungen.

Wie in dem ersten Kapitel kurz erwähnt ist und in den folgenden näher ausgeführt werden wird, spielen Mikroorganismen vom Charakter der Paratyphusbakterien als primäre oder sekundäre Infektionserreger bei Krankheiten unserer Schlachttiere eine verhängnisvolle Rolle. Indem sie intra vitam die Organe und das Fleisch des Tieres durchsetzen und auf diese Weise mit den Schlachtprodukten Eingang in den menschlichen Körper finden, rufen sie akute Krankheitszustände hervor, die unter dem Namen der gastrointestinalen Form der Fleischvergiftungen bekannt sind.

Wegen der ausgesprochenen Pathogenität der in Rede stehenden Mikroorganismen für unsere Schlachttiere hat man sie bisher von den Erregern des genuinen Paratyphus abgetrennt und die durch sie hervorgerufenen Krankheiten wegen ihrer besonderen Entstehungs- und Verlaufsweise gesondert betrachtet. Wir schließen uns dieser Gepflogenheit an und werden in einem besonderen Kapitel auf die Frage der Identität der beiden Arten von Mikroorganismen zu sprechen kommen. Um die Einheitlichkeit des Stoffes nicht zu stören und die Uebersichtlichkeit nicht zu erschweren, erscheint es notwendig, die durch Gärtnerbakterien verursachten Fleischvergiftungen mit abzuhandeln.

Geschichte der bakteriellen Aetiologie der Fleischvergiftungen.

Den Nachweis der ursächlichen Bedeutung bestimmter Bakterien für die Fleischvergiftungen erbrachten zuerst Gärtner, sowie Gaffky & Paak Ende der achtziger Jahre.

Bei einer im Mai 1888 in Frankenhausen nach Genuß des Fleisches einer wegen Darmkatarrh notgeschlachteten Kuh vorgekommenen Massenerkrankung, die 57 Fälle mit einem Todesfall betraf, züchtete GÄRTNER aus dem angeschuldigten Fleisch und der Milz des Verstorbenen ein lebhaft bewegliches Stäbchen, welches bei jedweder Einverleibung Laboratoriumstiere unter den Erscheinungen einer Enteritis tötete. Das gleiche Krankheitsbild konnte durch subkutane Impfung und Verfütterung bei 100° erhitzter Bouillonkulturen erzeugt werden. Die Bakterien bildeten also in der Kultur ein hitzebeständiges Gift. GÄRTNER zögerte daher nicht, dieses Bakterium als Erreger der Epidemie in Frankenhausen anzusprechen. GAFFKY & PAAK hatten schon im Jahre 1885 bei einer Massenerkrankung in Röhrsdorf (80 Fälle mit einem Todesfall), die auf das Fleisch, die Leber und die daraus bereitete Wurst von einem mit Abszessen behafteten kranken Pferde zurückgeführt wurde, aus den Organen der mit der Wurst geimpften Tiere ein Bakterium gezüchtet, das mit dem später von GÄRTNER beschriebenen Bacillus enteritidis in allen Merkmalen übereinstimmte, auch für Laboratoriumstiere bei Verfütterung pathogen war, allerdings keine hitzebeständigen Gifte in den Kulturen bildete und das unzweifelhaft der Erreger der Röhrsdorfer Epidemie gewesen ist.

Diese Befunde wurden sehr bald von anderer Seite bestätigt. Man faßte die in den verschiedenen Fällen gefundenen, morphologisch und kulturell sich gleichenden Bakterien als einheitliche auf und bezeichnete sie ganz allgemein als Enteritisbakterien mit Hinzufügung des Namens ihres Fundortes oder des Autors.

DURHAM konnte dann durch die WIDALsche Reaktion eine Verschiedenheit der Enteritisbakterien feststellen. Zu demselben Ergebnis kam gleichzeitig DE NOBELE. Er konnte mittels der mit verschiedenen Stämmen durch Immunisierung von Kaninchen künstlich hergestellten agglutinierenden Sera die bis dahin bekannten und von ihm geprüften Fleischvergiftungsbakterien in zwei Hauptgruppen scheiden, indem er der Gruppe des eigentlichen GÄRTNERschen Bacillus eine zweite Gruppe gegenüberstellte, als deren Repräsentanten er ein von ihm bei einer Fleischvergiftungsepidemie in Aertryck isoliertes Bakterium ansah, und die er daher als Aertryckgruppe bezeichnete.

Der Frage der Beziehungen zwischen den Erregern von Fleischvergiftungen und P a r a t y p h u s wurde zuerst von TRAUTMANN näher getreten, der gelegentlich einer in Düsseldorf nach Genuß gehackten Pferdefleisches aufgetretenen Massenerkrankung aus der Milz eines der Fleischvergiftung erlegenen Knaben ein dem SCHOTTMÜLLERschen Paratyphus-B-Bacillus gleichendes Bakterium gewann. Er verglich es mit den bisher bekannten Stämmen der Fleischvergiftungsbakterien und zog auch den Bac. paratyphi B mit in den Bereich der vergleichenden Untersuchungen, den er ebenso wie seinen gezüchteten Bacillus als der Gruppe Aetryck (DE NOBELE) nahestehend fand. Er faßte alle bis dahin bekannten Bakterien der Fleischvergiftung und des Paratyphus in eine Gruppe, nämlich die des B. paratyphosus zusammen. Bald darauf konnte dann UHLENHUTH gelegentlich einer in Greifswald beobachteten Fleischvergiftungsepidemie feststellen, daß unter den Bakterien der Fleischvergiftungen zwei Typen existieren, die sich biologisch abweichend verhalten, d. h. durch die Serumreak-

tionen voneinander trennen lassen. Er nannte die eine „Gärtnergruppe“, die andere „Paratyphusgruppe“, da sich die Vertreter dieser letzteren Gruppe von dem menschlichen Paratyphus-B-Bacillus nicht unterschieden. Es dürfte im Interesse der Uebersichtlichkeit ratsam sein, diese Scheidung aufrecht zu erhalten, wenn auch durch neuere Untersuchungen festgestellt ist, daß die Agglutination als streng artunterscheidendes Merkmal für die Angehörigen der beiden Gruppen nicht mehr in Betracht kommen kann.

Häufigkeit der gastrointestinalen Form der Fleischvergiftungen.

Ueber die Häufigkeit der Fleischvergiftungen lassen sich keine nur annähernd genauen Angaben machen, da in der Literatur sich meist nur Zusammenstellungen von Massenerkrankungen finden, während Einzelfälle und Gruppenerkrankungen weniger Berücksichtigung gefunden haben, so daß die Zahlen hinter der Wirklichkeit zurückbleiben.

In einer Zusammenstellung Bollingers aus dem Jahre 1880 sind 67 Massenerkrankungen mit 2400 Fällen und 35 Todesfällen aufgeführt. Ostertag hat für die Zeit von 1880 bis 1900 aus der Fachliteratur 85 Massenvergiftungen mit mehr als 4000 Erkrankungen, von denen der größte Teil auf Deutschland fällt, zusammengestellt. Schneidemühl hat aus den Jahren 1868—1898 61 Fälle von großen Fleischvergiftungsepidemien aufgezählt mit 5000 Erkrankungen und 76 Todesfällen.

Diese Zahlen imponieren im ersten Augenblick als besonders hoch, indem der Zeitraum, auf den die Erkrankungen sich verteilen, nicht genügend berücksichtigt wird. Wenn Ostertag für die Jahre 1880—1900 über 4000 Fälle zusammenstellen konnte, so kommen im Durchschnitt 200 Fälle auf das Jahr, wahrlich eine verschwindend kleine Zahl gegenüber dem jährlichen Massenverbrauch an Tieren oder Fleisch. Es verdient daher einmal die Seltenheit und nicht die Häufigkeit von Massenerkrankungen nach Fleischgenuß hervorgehoben zu werden. Beispielsweise zählt der Konsum von Schlachttieren in Berlin jährlich nach Millionen, und trotzdem ist in der letzten Zeit nicht einmal jährlich eine Massenvergiftung nach Fleischgenuß vorgekommen. Dasselbe gilt von anderen Großstädten. Obwohl in der preußischen Armee fast täglich ca. $^1/_2$ Million Menschen mit Fleisch ernährt werden, kommen Massenerkrankungen nach Fleischgenuß durchschnittlich im Jahr etwa nur einmal vor (Waldmann). Wie häufig zu Einzel- oder Gruppenerkrankungen Fleisch die Ursache abgibt, läßt sich nicht annähernd schätzen. Für diese Fälle dürfte die Zahl eher höher als niedriger anzuschlagen sein.

Uebersicht der Fleischvergiftungen mit positivem Befunde von Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe in Deutschland.

Während in früheren Jahren häufig Proteus- und Colibakterien als Erreger von Fleischvergiftungen angesprochen worden sind, hat man in der letzten Zeit in fast allen Fällen von Gruppen- oder Massenerkrankungen, die nach Fleischgenuß in Form akuter Gastroenteritis aufgetreten sind, Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe festgestellt. Diese Häufigkeit spricht an sich schon für die

ätiologische Bedeutung dieser Mikroorganismen. Dieselbe wird noch dadurch erhöht, daß — abgesehen von den Coli- und Proteusbakterien und dem Bacillus botulinus — andere Mikroorganismen als Erreger von Fleischvergiftungen bisher in einwandfreier Weise nicht festgestellt sind. Damit soll nicht gesagt sein, daß nicht noch andere existieren. Jedenfalls sind Fälle bekannt geworden, in denen nach Genuß verarbeiteten Fleisches Vergiftungserscheinungen auftraten, ohne daß die bekannten Fleischvergiftungsbakterien gefunden wurden.

In der folgenden Uebersicht sind die Fleischvergiftungen mit positivem Befund von spezifischen Bakterien chronologisch zusammengestellt. Die Klammerzahlen bedeuten Todesfälle, G. B. = Gärtner-Bacillus, P. B. = Paratyphus-Bacillus, G. d. Pr. St. = Bericht des Gesundheitswesens des Preußischen Staates.

1885. Röhrsdorf 80 (1). Fleisch, Leber, Wurst eines mit Abszessen behafteten Pferdes. G. B. GAFFKY & PAAK.

1888. Frankenhausen 57 (1). Fleisch einer notgeschlachteten Kuh. G. B. GÄRTNER.

1889. Cotta 126 (4). Fleisch einer wegen Euterentzündung notgeschlachteten Kuh. G. B. GÄRTNER, NEELSEN & JOHNE.

1892. Rumfleth 19 (0). Fleisch einer an puerperaler Sepsis eingegangenen Kuh. G. B. FISCHER.

1893. Breslau 80 (0). Hackfleisch einer an Enteritis kranken Kuh. P. B. KAENSCHE.

1894. Bischofswerda 70—100 (0). Hackfleisch und Wurst aus Kalb- und Schweinefleisch. G. B. JOHNE.

1895. Haustedt. Massenvergiftung. Fleisch eines wegen Enteritis notgeschlachteten Ochsen. G. B. FISCHER.

1896. Posen. Massenvergiftung (1). Fleisch eines kranken Schweines. P. B. GÜNTHER. — Horb 150 (0). Fleisch und Wurst eines mit Arthritis behafteten Kalbes. G. B. REMBOLD.

1901. Halle, mehrfache Fälle (0). Schweinefleisch. G. B. Hyg. Inst. Halle. G. d. Pr. St. — Düsseldorf 67 (1). Pferdehackfleisch. P. B. TRAUTMANN.

1903. Neunkirchen 50 (3). Rollschinken und Wurst eines mit eitrigen Abszessen behafteten Pferdes. G. B. v. DRIGALSKI. — Köln 11. Damwildbraten. P. B. Hyg. Inst. Kiel. G. d. Pr. St. — Hagen 9. Schinkenspeck. P. B.? G. d. Pr. St. — Groß-Barnitz 19. Hammel. G. B. Hyg. Inst. Kiel. G. d. Pr. St. — Meinersen 40. Hackfleisch von einem notgeschlachteten Kalb. G. B. Hyg. Inst. Gießen. G. d. Pr. St.

1904. Greifswald 54. Gehacktes Rindfleisch. P. B. UHLENHUTH.

1905. Gruppenerkrankung. Gedörrtes Schweinefleisch. P. B. CURSCHMANN. — Leipzig 200 (2). Fleisch einer wegen Sexualleidens notgeschlachteten Kuh. G. B. G. d. Pr. St. — Gültstein 54. Leberwurst. G. B. BRECKLE. — Karlsruhe 23. Schinken. G. B. PETZOLD.

1906. Berlin 90 (2). Hackfleisch von einem Rinde. P. B. KUTSCHER. — Saarbrücken 16. Schweinebraten. P. B. PRIGGE & SACHS-MÜKE. — Ort H. in Pr. Hessen 32. Rohes Schweinehackfleisch von einem mit Abszessen behafteten Schwein. P. B. FROMME. — Straßburg 7. Wurst. P. B. LEVY & FORNET. — Hamburg 4. Frikandellen aus Rinderhackfleisch. P. B. AUMANN. — Reg.-Bez. Hannover 5 (1). Rindfleisch. G. B. G. d. Pr. St. — Borken, Mitglieder einer Familie. Fleischsalat. P. B. G. d. Pr. St.

1907. Rätzlingen 21 (1). Fleisch einer notgeschlachteten Kuh. P. B. LEISTIKOW. — Reg.-Bez. Schleswig 100. Fleisch eines wegen Fiebers notgeschlachteten Stiers. G. B. G. d. Pr. St. — Düsseldorf 10. Wurst. G. B. G. d. Pr. St. — Schützendorf 10. Fleisch eines notgeschlachteten Kalbes. P. B. G. d. Pr. St. — Narmowice 3 (1). Blutwurst. P. B. G. d. Pr. St. — Reg.-Bez. Schleswig, einige Fälle. Zungenwurst. P. B. G. d. Pr. St. — Goslar 10. Hackfleisch. P. B. G. d. Pr. St. — Grimmen, mehrere Fälle. Leberwurst. G. B. G. d. Pr. St. — Hamburg 19. Rindfleisch nicht durchgebraten. G. B. AUMANN. — Essen 19. Blutwurst. P. B. G. d. Pr. St. — Rostock 73. Leberwurst von einem mit kranken Lungen behafteten Schwein. G. B. RIEMER. — Gießen, mehrere Personen. Gehacktes Rind- und Schweinefleisch. P. B. MARMANN. — Frank-

furt a. M. 54. Wurst. P. B. Bingel. — Halle a. S. 68. Hackfleisch und Sülze. P. B. Baehr.

1908. Frankfurt a. M. 43. Blutwurst. P. B. Marx. — Altkloster 68. Fleisch eines alten, unbrauchbar gewordenen Pferdes. P. B. Brummund. — Leipzig 24. Kaltes gebratenes Kalb- und Schweinefleisch. P. B. Koenig. — Lendsdorf 200. Hackfleisch, Pökelfleisch, Sülzwurst. P. B. Biewald. — Frankfurt a. M. 4. Leberwurst. P. B. G. d. Pr. St. — Münster i. Westf. 5. Gebratenes Roastbeef. P. B. G. d. Pr. St. — Danzig 3. Hackfleisch. G. B. G. d. Pr. St. — Berlin, Virchow-Krankenhaus 103. Hackfleisch vom Kalb. P. B. Stoll.

1909. Metz 247. Schweinefleisch und Schwartenmagen. G. B. Friedrichs & Gardiewski. — St. Johann 97. Fleisch eines wegen Blasenruptur notgeschlachteten Ochsen. G. B. Rimpau. — Zazenhausen 14 (1). Fleisch eines notgeschlachteten Kalbes. G. B. Breckle. — Kiel und Rendsburg 57. Fleisch eines wegen Beckenbruchs notgeschlachteten Pferdes. P. B. Hyg. Inst. Kiel. G. d. Pr. St. — Posen 18. Bratwurst aus Fleisch kranker Kälber. P. B. Zimmermann. — Coblenz 5. Gebr. Hirschfleisch. P. B. Hilgermann. — Hamburg 24. Teils rohes, teils gebrat. Fleisch einer darmkranken Kuh. G. B. Aumann. — Hamburg 7. Hackfleisch und Sülze. G. B. Aumann. — Dortmund 16. Pferdewurst. P. B. G. d. Pr. St. — Berlin 60. Schabefleisch von einer Kuh. G. B. G. d. Pr. St. — Scheeßel 13. Rehragout. G. B. — Saarlouis, ca. 120. Schwartenmagen. P. B. Aumann. — Berlin, ca. 100. Schabefleisch. P. B. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med.

1910. Cassel 40. Fleisch unbekannter Herkunft. P. B. G. d. Pr. St. — Schwäb. Gmünd 20. Leberwurst. P. B. Oesterlen. — Gießen 10. Fleischpudding. P. B. G. d. Pr. St. — Braunshain 71 (1). Rohes Hackfleisch, Blut, Leber- und Mettwurst aus Fleisch eines notgeschlachteten Kalbes. G. B. Hillenberg & Bierotte. — Nachtrag während der Drucklegung: Reg.-Bez. Gumbinnen 24. Fleisch eines notgeschlachteten Rindes. P. B. G. d. Pr. St.* — Kreis Geldern 23. Fleisch eines kranken notgeschlachteten Kalbes. P. B. G. d. Pr. St.* — Kreis Jülich 19. Fleisch eines an Kolik eingegangenen Pferdes. P. B. G. d. Pr. St.* — Kreis Rosenberg 32. Fleisch einer nach dem Kalben erkrankten notgeschlachteten Kuh. P. B. G. d. Pr. St.* — Bromberg. Sämtliche Zöglinge eines Lehrerseminars. Fleisch, dessen Herkunft nicht angegeben ist. G. B. G. d. Pr. St.* — In 3 Ortschaften des Kreises Dortmund (130) und in Werne (54). Fleisch eines von einer auswärtigen Firma gelieferten Rindes. P. B. G. d. Pr. St.* und Mathes, Wollenweber, Dorsch, sowie Quadfieg, Hardt (zahlreiche Personen) Leberwurst. P. B. G. d. Pr. St.*

1911. Hamburg 30. Fleisch einer notgeschlachteten Kuh. G. B. Aumann.

Uebersicht der in außerdeutschen Staaten bekannt gewordenen Fleischvergiftungen mit positivem Befund der spezifischen Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe.

1891. Moorseele (Flandern) 80 (4). Gebr. und gek. Fleisch von zwei enteritiskranken Kälbern. G. B. v. Ermengem. — Gaustadt 81 (4). Gebr. Kalbfleisch. G. B. Holst.

1892. Rotterdam 32. Fleisch einer Kuh. G. B. Poels & Dhont.

1895. Gent, mehrere Fälle (1). Cervelatwurst. G. B. v. Ermengem. — Frankreich 48 (1). Schweinefleischpastete. P. B. Pouchet.

1896. Schweiz 7 (1). Pökelfleisch von kranken Ferkeln. P. B. Silberschmidt.

1898. Aertryck, zahlreiche Personen (1). Fleisch eines enteritiskranken Kalbes. P. B. de Nobele. — Sirault 100 (3). Schweinehackfleisch. G. B. Hermann. — Hatton 185 (1). Kalbfleischpastete. P. B. Durham. — Chadderton 54 (4). Schweinefleisch. P. B. Durham.

1899. Brügge, Massenerkrankung. Schweinefleischwurst. G. B. de Nobele. — Meirelbeck (?). Fleisch einer wegen puerperaler Sepsis notgeschlachteten Kuh. P. B. v. Ermengem.

Anmerkung. Die mit * bezeichneten Fälle sind erst während der Drucklegung bekannt geworden, daher bei der Anfertigung der graphischen Darstellung nicht mit berücksichtigt.

1900. Brüssel und Willebroek, mehrere Personen. Geräuchertes Pferdefleisch. G. B. v. ERMENGEM.
1904. Niederlande, mehrere Familien (1). Fleisch eines kranken Kalbes. P. B. FOOKER & PHILIPPSE.
1905. Frankreich, eine Familie. Schinken. P. B. POTTEVIN.
1906. Flandern 58. Fleisch eines wegen Enteritis und Abszesses geschlachteten Pferdes. P. B. GOEBEL. — Schweiz 37 (3). Wurst. P. B. HELLER. — Frankreich 7. Sülze. P. B. NETTER & RIBADEAU-DUMAS.
1907. Rußland 8. Rindfleisch. G. B. FAINSCHMIDT. — Rumänien 27. Lammfleisch. G. B. BABES. — England 29. Schweinefleischpastete. G. B. NEWMANN*. — England. Kalbzungen. G. B. BERRY*.
1908. Bolonga (?). Wurst. P. B. TIBERTI.
1909. England 18. Sülze von einem kranken Schwein (Abszeß). P. B. SAVAGE. — Limerik (England) 73 (9). Fleisch eines kranken Kalbes. G. B. WEENEY*.
1910. Italien, mehrere Arbeiter. Würstchen. P. B. BALDONI. — Italien 6. Fleisch. P. B. BARKER & STLADEN. — Zürich 49. Schweinefleisch und Schwartenmagen aus Rindfleisch. G. B. GONZENBACH & KLINGER. — Wrexham (England) 100 (6). Schweinefleischpastete. P. B. TROMMSDORFF & RAJCHMANN.

Die vorstehenden Zusammenstellungen machen keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Namentlich sind aus dem Auslande nur die in der Fachliteratur zugänglichen Fälle erwähnt.

Was die Beteiligung der einzelnen Tierarten und Fleischsorten betrifft, so waren die Vergiftungen bedingt durch Kuhfleisch = 11mal, Kalbfleisch = 12mal, Ochsenfleisch = 10mal, Schweinefleisch = 14mal, Pferdefleisch = 8mal, Hammelfleisch = 2mal, Wurst = 23mal, Schinken = 4mal, unbekannte Fleischsorten = 5mal, Wild = 3mal, durch Schweinefleisch und Kalbfleisch resp. Rindfleisch = 2mal.

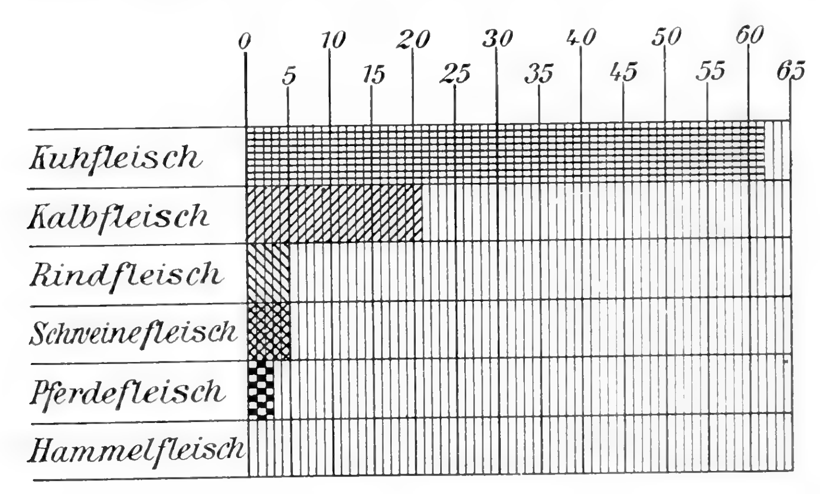


Fig. 3. Anteil der Fleischsorten an den Fleischvergiftungen nach einer Zusammenstellung von SCHNEIDEMÜHL.

Sieht man von dem verarbeiteten Fleisch ab, das die Möglichkeit einer sekundären Infektion nicht ausschließt, so bleiben von den 94 Fällen 57 Fälle übrig, in denen Kühe mit 19 Proz., Kälber mit 21 Proz., Ochsen mit 18 Proz., Schweine mit 24 Proz., Pferde mit 14 Proz., Hammel mit 4 Proz. beteiligt sind.

Diese Zusammenstellung stimmt mit derjenigen anderer Autoren insofern überein, als das Fleisch von Kühen und Kälbern einen verhältnismäßig hohen Anteil erkennen läßt, der nicht etwa durch den erhöhten Verbrauch dieser Fleischsorten bedingt ist, sondern sich aus der im Laufe der letzten Jahre gemachten Beobachtung und Feststellung erklärt, das die Fleischvergiftungsbakterien als Sepsis- oder Eitererreger vorzugsweise bei den genannten Tierarten eine Rolle spielen, und aus der schon lange bekannten Tatsache, daß septische und eitrige Prozesse gerade bei diesen Tieren sehr häufig sind.

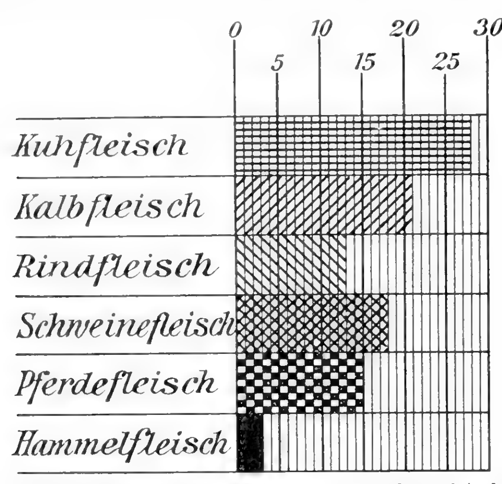


Fig. 4. Anteil der Fleischsorten an den Fleischvergiftungen nach einer Zusammenstellung von Gualducci.

In den letzten Jahren sind mehrfach Fälle von Vergiftungen publiziert, die nach Genuß von zubereitetem Gänsefleisch aufgetreten und durch Paratyphusbacillen bedingt waren. Ob es sich dabei wie bei den Fleischvergiftungen der Schlachttiere auch um intravitale Infektion des Fleisches handelt, ist noch nicht erwiesen. Der erstmalige Nachweis von Paratyphusbacillen als Ursache dieser Art von Vergiftungen ist 1906 in Berlin durch das Institut für Infektionskrankheiten erbracht. In diesem Jahre kamen in Berlin 3 Vergiftungen in 3 Familien nach Genuß von geräucherter Gänsebrust resp. geräucherter Gänsekeule bzw. Gänsefleisch vor. In allen 3 Fällen wurden in Proben des Gänsefleisches und in den Entleerungen der Kranken Paratyphusbacillen nachgewiesen. In den folgenden Jahren wurden wiederum mehrfach infolge des Genusses von Gänsefleisch resp. von geräucherter Gänsebrust in Berlin aufgetretene Paratyphuserkrankungen festgestellt, desgleichen in je einem Ort des Regierungsbezirkes Marienwerder und im Regierungsbezirk Wiesbaden und Posen. Zimmermann berichtet über einen Fall von akuter, schwerer Gastroenteritis mit positivem Befund von Paratyphusbacillen bei einem Mädchen, das Teile einer krepierten Gans verzehrt hatte. Eine Massenerkrankung trat nach dem Bericht von Fowler im Dezember 1909 in einer Messe im Hafen von Gibraltar auf. Es erkrankten 64 Personen ca. 70 Stunden nach Genuß von 6 Gänsen, die gut konserviert

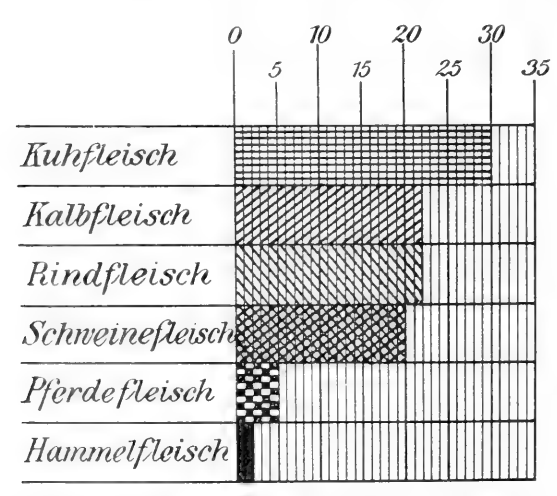


Fig. 5. Anteil der Fleischsorten an den bakteriologisch sichergestellten Fleischvergiftungen nach einer Zusammenstellung von Hübener.

aus England gekommen waren. Ein Kranker starb am 5. Tage. Man fand eine intensive Gastroenteritis mit frischer Pleuritis und Peritonitis. Der Magen-Darminhalt und das Blut enthielten Paratyphusbacillen in Menge. Das Serum von 4 Kranken agglutinierte sie in Verdünnung von 1:100.

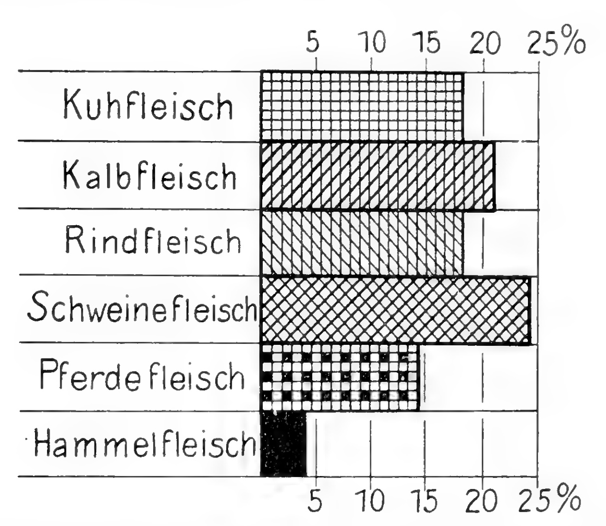


Fig. 6. Anteil der Fleischsorten an den bisher bakteriologisch sichergestellten Fleischvergiftungen nach UHLENHUTH & HÜBENER.

In den Berichten über das Gesundheitswesen des Preußischen Staates sind mehrfach Gänsefleischvergiftungen erwähnt, deren Aetiologie nicht erforscht ist, von denen anzunehmen ist, daß sie auch durch Paratyphusbacillen bedingt waren.

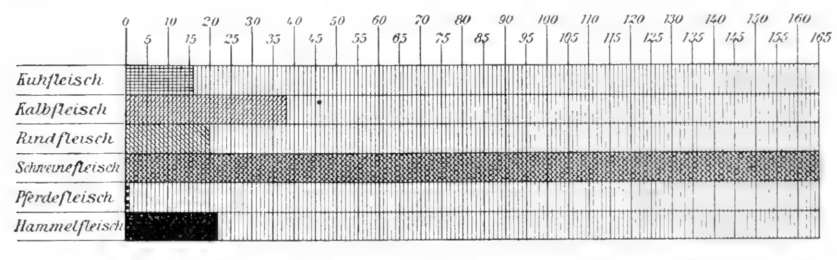


Fig. 7. Anteil der verschiedenen Tierarten an dem Verbrauch von Fleisch in ganzen Tierkörpern auf 100 000 im Jahre 1908 für Deutschland berechnet.

Die Fleischvergiftungserreger der Paratyphusgruppe.

In Morphologie, kulturellem und biologischem Verhalten gleichen die Fleischvergiftungsbakterien der Paratyphusgruppe den eigentlichen Paratyphus-B-Bacillen, so daß in dieser Beziehung auf die entsprechenden Kapitel des Paratyphus verwiesen werden kann. Kleine Abweichungen sind von einzelnen Autoren beobachtet worden, jedoch handelt es sich dabei um keine durchgreifenden Unterschiede, sondern um individuelle Eigentümlichkeiten einzelner Stämme. Die Gärtnerbakterien sind in einem besonderen Kapitel abgehandelt.

Bärthlein fand bei seinen Studien über Mutationserscheinungen, daß die Fleischvergifter Greifswald und England zwei von den menschlichen Paratyphusbacillen verschiedene Arten von Kolonien auf der gewöhnlichen Agarplatte zu bilden vermögen, nämlich: 1) helle, bei durchscheinendem Lichte bläulich schimmernde Kolonien und 2) trübe, bei durchfallendem Lichte gelbrötlich schimmernde. Während die erstgenannten aus kurzen mittelschlanken Bacillen bestehen, setzen sich die trüben, gelbrötlich schimmernden aus sehr kurzen, dicken, plumpen, kokkenähnlichen Stäbchen zusammen.

Nach Reiner Müller sollen nur die eine akute Gastroenteritis verursachenden Paratyphusstämme, also in erster Linie die Fleischvergifter, Kolonien mit eingesunkenem Zentrum und Schleimhüllen bilden, während den Erregern der typhösen Form des Paratyphus diese Eigenschaften nicht zukommen soll.

Bezüglich des Gärvermögens gewissen Zuckerarten gegenüber zeigen nicht alle Stämme ein gleichartiges Verhalten. Einige Autoren haben darin ein differentialdiagnostisches Merkmal zwischen den menschlichen Paratyphusstämmen und den Fleischvergiftern erblicken wollen. Doch haben sich bei weiterer Prüfung die Unterschiede nicht als durchgreifend und konstant erwiesen. So sollen nach Seiffert die Fleischvergifter eine geringere Fähigkeit besitzen, Xylose und Dextrose zu spalten als andere Salmonellastämme.

Widerstandsfähigkeit.

Die Widerstandsfähigkeit physikalischen und chemischen Einflüssen gegenüber ist dieselbe, wie sie den Paratyphusbakterien eigen und beschrieben ist Zum Teil beziehen sich die dort angeführten experimentellen Untersuchungen mit auf die Fleischvergifter. An Einzelheiten wären noch folgende Untersuchungsergebnisse anzuführen.

Trautmann fand, daß seine Düsseldorfer Fleischvergifter in Bouillonkulturen nach 1-stündiger Erhitzung bei 70°, sowie nach 10 Minuten langer Erhitzung bei 80° abgetötet, nach 1-stündiger Erhitzung bei 55° noch lebensfähig waren.

Kutscher erhitzte 4 Tage alte Bouillonkulturen seines bei der Berliner Fleischvergiftungsepidemie gewonnenen Bakteriums 10 Minuten auf 100°, 15 Minuten auf 80° und 1 Stunde auf 65° und konnte in jedem Falle völlige Abtötung feststellen.

Pathogenität.

Die in den einzelnen Fleischvergiftungsepidemien aus dem Fleisch kranker Tiere und aus dem Innern der nach Genuß desselben erkrankten oder gestorbenen Menschen gezüchteten Bakterien sind mehrfach auf ihre Tierpathogenität geprüft. Sie gleichen hinsichtlich ihrer Wirkung auf Laboratoriumstiere völlig den menschlichen Paratyphusbacillen.

Trautmann fand den Düsseldorfer Fleischvergifter hochpathogen für Mäuse und Meerschweinchen, sowohl bei subkutaner, intraperitonealer oder stomachaler Einwirkung, weniger pathogen für Kaninchen und Ratten, für Hunde und Katzen.

Kaensche beobachtete eine hohe Pathogenität des Breslauer Fleischvergifters Kaninchen und Tauben gegenüber. Mit 1 resp. $^1/_{10}$ ccm Bouillonkultur intramuskulär geimpfte Tauben starben nach 20—36 Stunden.

Uhlenhuth fand seinen Greifswalder Bacillus für Mäuse und Meerschweinchen stark pathogen. Die Tiere starben bei subkutaner und intraperitonealer Impfung mit $^1/_{100}$ Oese Kultur in 12—18 Stunden. Mäuse gingen nach Verfütterung in ca. 8 Tagen ein.

In den Versuchen Kutschers gingen weiße Mäuse bei subkutaner Impfung von $^1/_{1000}$ Normalöse in 6 Tagen, bei intraperitonealer Injektion, in 24 Stunden, nach Verfütterung innerhalb 7—14 Tagen ein, Meerschweinchen starben nach subkutaner Impfung von $^1/_{100}$ Oese in 5 Tagen, nach intraperitonealer Verimpfung in 2 Tagen. Bei den subkutan geimpften Tieren fanden sie sich auch in dem Darminhalt.

Zingle hat systematische experimentelle Untersuchungen über den Verlauf der alimentären Infektion durch Bakterien der Fleischvergiftungsgruppe an Mäusen angestellt und festgestellt, daß zunächst eine primäre Lokalisation des Infektionsprozesses im lymphatischen System (Drüsen und Milz) erfolgt, dann nach Ueberwindung der natürlichen Schutzkräfte ein Uebertritt in die Blutbahn und somit eine Ueberschwemmung aller Organe und zuletzt der Muskulatur stattfindet. Erst mit dem Moment der Blutinfektion waren an den Versuchstieren klinische Erscheinungen wahrzunehmen. In der Voraussetzung, daß der

Infektionsmechanismus bei den Schlachttieren derselbe ist, würde der Nachweis der Fleischvergiftungserreger bei Schlachttieren am sichersten durch die Untersuchung der Fleischlymphdrüsen, der Mesenterialdrüsen, sowie der Milz und Leber zu erbringen sein.

So gut wir über die pathogene Wirkung bei Laboratoriumstieren unterrichtet sind, so wenig ist ihre Pathogenität für Schlachttiere oder andere Haustiere studiert worden, wohl hauptsächlich wegen der nicht unbeträchtlichen Geldopfer, welche solche Versuche erfordern. Immerhin verdient hervorgehoben zu werden, daß in den Versuchen von FOKKER & PHILIPSE Hunde und Katzen nach Fütterung paratyphushaltigen Kalbfleisches eingingen und in ihrem Blut, in der Milz und Leber die Erreger in Reinkultur bargen. Bemerkenswert ist, daß in der von PRIGGE & SACHS-MÜKE beschriebenen Fleischvergiftungsepidemie die Verfütterung des angeschuldigten Fleisches an zwei Schweine schwere Enteritis bei den Tieren zur Folge hatte. Noch interessanter ist, daß der von POTTEVIN aus den Resten eines Schinkens isolierte Paratyphusbacillus bei Verfütterung für Schweine und Katzen pathogen war. (Siehe auch Kapitel Gärtnerbakterien.)

Giftbildung.

Mit dem menschlichen Paratyphus-B-Bacillus teilen die Fleischvergifter die Fähigkeit, auf künstlichen Kulturen und im Fleisch giftige Produkte zu bilden, welche hitzebeständig sind und bei der Filtration durch bakteriendichte Filter in das Filtrat übergehen.

Wie KRUSE hervorhebt, sollte man eigentlich mit Rücksicht auf die verhältnismäßig geringe Abschwächung des Cholera- und Typhustoxins durch Siedehitze die Kochfestigkeit des Giftes der Fleischvergifter nicht für eine bemerkenswerte Eigenschaft halten. Indessen sind die für die Versuchstiere tödlichen Gaben so gering und weicht deren Fähigkeit so von allen übrigen Endotoxinen ab, daß man berechtigt ist, das Fleischgift als einen besonderen Stoff anzusehen; der neben dem Endotoxin in wechselnder Menge gebildet wird. Möglich wäre es nach KRUSE, daß gerade besonders stark infektiöse Bakterien der spezifischen Giftigkeit entbehrten.

Zum Nachweis derselben ist von den Autoren eine sehr verschiedene Methodik angewendet worden. Wir lassen eine Zusammenstellung der bisher in dieser Frage positiv ausgefallenen Prüfungsergebnisse folgen, welche mit der des Paratyphus eine nahezu völlige Uebereinstimmung aufweist.

TRAUTMANN: Gekochte Kulturen des Düsseldorfer Fleischvergifters waren bei Verfütterung unschädlich für Meerschweinchen und Ratten, schädlich für Mäuse. 1,5 ccm 5 Minuten gekochte Aufschwemmung von $^1/_3$ Schrägagarkultur und 0,25 ccm einer 5-tägigen Bouillonkultur tötete Mäuse bei intraperitonealer Impfung.

UHLENHUTH: 14 Tage bei 37° gewachsene, 10 Minuten oder $^3/_4$ Stunde gekochte Bouillonkulturen des Greifswalder Fleischvergifters und das Filtrat 14 Tage alter Bouillonkulturen töteten bei subkutaner Verimpfung von 1—2,0 ccm Mäuse und Meerschweinchen innerhalb 12—18 Stunden. Dabei traten eigentümliche Erscheinungen auf. Bald nach der Einspritzung wurden die Tiere schwerkrank, so daß sie lang ausgestreckt lagen und auffallend mühsam atmeten. Rührte man sie an, so bekamen sie heftige Streckkrämpfe, die zuerst klonisch, dann tonisch waren. Bei der Sektion der Mäuse ergab sich nichts Auffallendes. Die Meerschweinchen zeigten Exsudate der Brust- und Bauchhöhle und Rötung der Nebennieren. Sämtliche Organausstriche waren steril. Die Fähigkeit der Bildung löslicher hitzebeständiger Gifte geht bei Fortzüchtung der Kulturen schnell verloren. Der Greifswalder Fleischvergifter hatte bei einer späteren, nach Jahren erfolgten Prüfung sie gänzlich eingebüßt. Es gelang aber durch einige Mäusepassagen nicht nur seine Virulenz zu steigern, sondern auch die frühere Fähigkeit der Giftbildung zurückzugewinnen.

KAENSCHE impfte Mäuse intraperitoneal mit 0,3, 0,5, 1,0 ccm einer 24 Stunden alten, 2 Minuten lang gekochten Bouillonkultur des Breslauer Fleischvergifters und sah nach 22 Stunden den Tod der Tiere eintreten.

Mäuse und Ratten, die mit gekochtem Fleisch von Tauben oder Kaninchen, die der Infektion mit dem Bacillus erlegen waren, gefüttert wurden, starben nach 2—3 Tagen.

TIBERTI injizierte Meerschweinchen und Kaninchen subkutan $^1/_3$—$^1/_2$ ccm 12 Tage alte Bouillonkulturen, die 1—2 Minuten lang auf 75° erhitzt waren. Sämtliche Tiere starben nach 2—5 Tagen. Von Meerschweinchen, welche $^1/_2$ bis

1 ccm 15 Tage alter, 10 Minuten auf 80° erhitzter Bouillonkultur intraperitoneal injiziert bekamen, starb die Hälfte. Dieselbe Bouillonkultur 10 Minuten auf 100° erhitzt, wirkte bei subkutaner und intraperitonealer Injektion von 2,0 ccm toxisch, aber nicht tötend. $^1/_2$—1 ccm Filtrat 10 Tage alter Bouillonkultur subkutan injiziert tötete Meerschweinchen innerhalb 2—4 Tagen, Mäuse per os innerhalb kurzer Zeit.

Fromme: 0,5 ccm 7 Tage alter, 1 Stunde auf 70° erhitzter Bouillonkultur seines Fleischvergifters verursachte bei intraperitonealer Injektion den Tod von Mäusen und Meerschweinchen innerhalb 24—48 Stunden. 0,2 ccm 10 Tage alter Bouillonkultur, die 3 Minuten auf 100° erhitzt war, wirkte bei intraperitonealer Einverleibung für Mäuse innerhalb 24 Stunden tödlich. Ein mit derselben Menge und in derselben Weise geimpftes Meerschweinchen starb nach 14 Tagen.

Trommsdorff & Rajchmann injizierten abgetötete Bouillonkultur Kaninchen intravenös, die innerhalb kurzer Zeit starben.

Mechanismus der Infektion des Fleisches mit den spezifischen Bakterien.

Die Wege, auf denen die Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe in das Fleisch gelangen können, sind zweifacher Art. Eine Infektion des Fleisches kann entweder bei Lebzeiten des Tieres — intravital — oder nach dem Tode — postmortal — durch Außeninfektion erfolgen. Die schon vor 30 Jahren von Bollinger erkannte und nachdrücklich betonte Tatsache, daß mit dem Fleisch von kranken Tieren in der Hauptsache der Infektionsstoff dem menschlichen Körper zugeführt wird, ist auch in der Folgezeit bestätigt worden. Die Mehrzahl der Forscher sieht daher in einer intravitalen Infektion der Schlachttiere mit den spezifischen Bakterien die Hauptquelle der in Form von Massenerkrankungen auftretenden menschlichen Fleischvergiftungen.

Die epidemiologisch festgestellte Tatsache, daß in den meisten Fällen von Massenerkrankungen nach Genuß unverarbeiteten Fleisches letzteres von kranken und notgeschlachteten Tieren stammte, spricht für einen inneren Zusammenhang zwischen Krankheiten der Tiere und menschlicher Erkrankung. Dieses Zusammentreffen kann nicht auf einem Zufall beruhen und kann auch nicht mit Conradi dadurch erklärt werden, daß nach Analogie der Fleischfäulnis in dem von gesunden Tieren stammenden Fleisch die Vegetation der Fleischvergiftungsbakterien eine ungehindertere ist.

Daß in einigen Fällen von Fleischvergiftungen eine intravitale Infektion des Tierkörpers vorgelegen haben muß, dafür gibt es einige direkte Beweise. In der Fleischvergiftungsepidemie zu Frankenhausen aß ein Knecht noch an demselben Tage der Notschlachtung 800 g rohes Fleisch und erlag 35 Stunden später einer Septikämie mit Gärtnerbacillen. In dem Moorseeler (30) Falle war das Fleisch des einen am Tage vorher gestorbenen und des anderen in der Nacht notgeschlachteten Kalbes wenige Stunden später genossen worden und hatte schwere Vergiftungserscheinungen verursacht. Daß nicht noch mehr derartige Beobachtungen vorliegen, liegt doch lediglich an der Gewohnheit der Menschen, Schlachtfleisch erst 1—2 Tage hängen zu lassen und nicht unmittelbar nach der Schlachtung zu genießen. Wäre das nicht der Fall, so würden wahrscheinlich ähnliche Beobachtungen wie die vorliegenden noch mehrfach gemacht worden sein. Sie sind mit einer nachträglichen Verunreinigung durch die Gärtnerbacillen nicht zu erklären. Ein zweiter Beweis für eine intra vitam stattgefundene Infektion der Schlachttiere mit den spezi-

fischen Bakterien ist der mehrfach geführte Nachweis derselben in dem Mark der großen Röhrenknochen, und zwar in Reinkultur, so in der Epidemie zu Cotta durch Gärtner, in Moorseele und Meirelbek durch van Ermengem, in Aertryck durch de Nobele. Einen weiteren Beweis der intravitalen Infektion liefern die histologischen Veränderungen. Verschiedentlich hat man die Blutkapillaren und kleinen Gefäße vollgestopft gefunden mit wahren Bakterienembolien und hat auch an den Gefäßwänden Proliferationsvorgänge beobachten können (Gärtner, van Ermengem).

Ob außerdem die präagonale Einwanderung der Keime bei dem Mechanismus der Durchdringung des Fleisches mit Fleischvergiftern eine Rolle spielt, mag dahingestellt sein. Auch ist die Möglichkeit gegeben, daß ursprünglich nur vereinzelt in den Organen vorhandene Keime nach der Schlachtung bei unzweckmäßiger Aufbewahrung das Fleisch durchwuchern.

Es muß demnach daran festgehalten werden, daß die Quelle der nach Fleischgenuß auftretenden Massenerkrankungen in allererster Linie das intra vitam infizierte Tier darstellt!

Damit soll die sekundäre Infektion des Fleisches keinesfalls in Abrede gestellt werden. Bacillenträger, Dauerausscheider, Rekonvaleszenten und Leichtkranke, infiziertes Wasser und Eis können hierfür in Betracht kommen. Auch ist an die Mäuse, Ratten und Fliegen, die Träger derartiger Keime, zu denken.

Die Gelegenheit für eine nachträgliche Infektion des Fleisches vom Schlachttier bis zu dem Mund der Konsumenten ist jedenfalls eine mannigfache. In besonderem Maße ist auf diesem Wege das verarbeitete Fleisch (Hackfleisch, Wurst, Fleischpasteten) einer Infektion ausgesetzt.

In der von Trommsdorff & Rajchmann studierten in Wrexhem (England) ausgebrochenen Epidemie mit über 100 Fällen, welche durch eine Schweinefleischpastete verursacht wurde, konnte die Herkunft des Fleisches von kranken Tieren mit Bestimmtheit ausgeschlossen und die nachträgliche Verunreinigung der fertigen Speise durch eine Paratyphusbacillenausscheiderin mit Bestimmtheit angenommen werden. Auch in der von Rolly beschriebenen Leipziger Paratyphusepidemie, die durch Fleisch aus einem bestimmten Fleischerladen verursacht war, liegt die Annahme einer sekundären Infektion ursprünglich einwandfreien Fleisches um so näher, als die Epidemie nicht explosionsartig war und der Genuß nicht die akute sondern durchgehends die typhöse Form des Paratyphus zur Folge hatte, die bei den durch intravital infiziertes Fleisch verursachten Fleischvergiftungen nur in einzelnen Fällen beobachtet zu werden pflegt.

Wie schnell unter günstigen Bedingungen auf der Außenfläche von Fleisch befindliche Bakterien dasselbe durchsetzen können, haben die Experimente von Conradi, Meyer und Rommeler gezeigt, für die allerdings eine Bestätigung noch aussteht. Basenau hat experimentell nachgewiesen, daß das Aufeinanderlegen von Fleischteilen genügt, um gesundes Fleisch zu infizieren.

Daß eine derartige Uebertragung in der Praxis vorkommt, geht aus einer der älteren, genauer beschriebenen, umfangreichen Epidemie zu Andelfingen hervor, in der gelegentlich eines Sängerfestes ca. 450 Personen nach Genuß von Kalbfleisch, darunter 10 mit tödlichem Ausgang, außerdem auch Personen erkrankten, die nicht an dem Feste teilgenommen, wohl aber Rindfleisch von demselben Metzger bezogen hatten, das während der Aufbewahrung in dem sehr schmutzigen Fleischladen offenbar durch das Kalbfleisch infiziert war. Dasselbe beweist ein von Fromme publizierter Fall, in welchem die Leber eines gesunden Rindes, welche mit einem mit Abszessen durchsetzten Schinken, dessen Genuß eine Massenerkrankung zur Folge hatte, zusammengelegen hatte, typische

Fleischvergiftung mit positivem Bacillenbefund hervorrief, während die übrigen Teile des Rindes ohne Schaden genossen wurden.

Die Bedeutung der Hilfsursachen für die Entstehung von Fleischvergiftungen.

Außer den infizierenden Mikroorganismen und dem infizierten menschlichen Organismus haben besondere Hilfsursachen für die Entstehung einer Fleischvergiftung wie überhaupt einer Nahrungsmittelvergiftung eine gewisse Bedeutung.

Zunächst ist die Menge der aufgenommenen Bakterien von Belang. Die ungleiche Verteilung der Bakterien im Körper der intra vitam infizierten Tiere oder der sekundär verunreinigten Schlachtprodukte bringt es mit sich, daß von ein und demselben Tiere stammende Fleischteile in dem einen Falle sich bakterienhaltig und infolgedessen auch schädlich erweisen, in dem anderen bakterienarm und daher unschädlich zeigen. Das ist namentlich bei den Eingeweiden gegenüber den Muskeln der Fall. In mehreren Epidemien erwiesen sich gerade die inneren Organe resp. die daraus hergestellten Fleischspeisen als besonders giftig, eine Erscheinung, auf die bereits Bollinger aufmerksam gemacht hat.

Die Verteilung im Organismus des Tieres ist wieder abhängig von der Art der Schwere und der Dauer der Krankheit des Tieres bis zum Zeitpunkt der Schlachtung.

Auf die Menge der Bakterien hat weiter die Art der Aufbewahrung von der Schlachtung bis zum Verbrauch und die Art der Zubereitung großen Einfluß. Aus der Praxis sind Fälle bekannt, in denen der Genuß des frischen, nur wenige Bacillen der Paratyphusgruppe enthaltenden Fleisches keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen auslöste, wohl aber der Genuß des von demselben Tier stammenden, mehrere Tage aufbewahrten, reichlich Bakterien enthaltenden Fleisches schwere Krankheitszustände hervorrief. Dieselbe Erscheinungen haben Poels & Dhont im Experiment beobachten können.

Zwischen der Menge des genossenen Fleisches und der Schwere der Erkrankung besteht kein gerades Verhältnis. In mehreren Epidemien sind diejenigen am schwersten erkrankt, die am wenigsten genossen hatten. In der Breslauer Epidemie hatten 20 g Fleisch genügt, um eine schwere Krankheit auszulösen und in dem Selbstversuch des Schlachthofinspektors zu Gent hatten einige dünne Wurstscheiben sogar den Tod herbeigeführt.

Die Dauer und Art der Aufbewahrung ist weiterhin auf die Bildung der G i f t e von großem Einfluß, die ihrerseits wiederum für die Auslösung von Krankheitserscheinungen die allergrößte Bedeutung haben.

Außerdem wirken wahrscheinlich mitgenossene Stoffe infektionsbefördernd. In erster Linie kommen dabei Fäulnisprodukte und veränderte Eiweißkörper in Betracht. Baehr und Liefmann schreiben den schwefligsauren Salzen, die man als Konservierungsmittel in Hackfleisch antrifft, durch die Produktion von schwefliger Säure im Magendarmkanal eine infektionsbegünstigende Wirkung zu.

Die A r t der Z u b e r e i t u n g spielt insofern eine Rolle, als durch den Prozeß des Kochens und Bratens ein großer Teil der Fleischvergifter vernichtet wird. Jedenfalls ist mehrfach die Beobachtung

gemacht, daß immer die Personen erkrankten, welche rohes Fleisch genossen hatten, während alle anderen, welche gebratenes oder gekochtes gegessen hatten, gesund blieben, z. B. in Altkloster (Brummund). In anderen Fällen zeigte sich das gekochte Fleisch weniger giftig als das rohe z. B. in Haustedt (Fischer), Neunkirchen (v. Drigalski), Bologna (Tiberti) und in vielen Fällen, in denen nur rohes Fleisch genossen war, verliefen die Erkrankungen besonders schwer, z. B. in Düsseldorf (Trautmann), Berlin (Kutscher), Hildesheim (Fromme), Breslau (Kaensche).

In vielen Epidemien war das gekochte oder gebratene Fleisch höchst giftig, z. B. in Rumfleth (Fischer), Greifswald (Uhlenhuth), Posen (Günther), Rumänien (Babes), St. Johann (Rimpau) usw.

Klinische Erscheinungen und Verlaufseigentümlichkeiten des Paratyphus.

Pathogenese.

Der klinische Verlauf des Paratyphus kann sich in zwei völlig verschiedenen Formen vollziehen. Entweder entsteht ein Krankheitsbild mit den mehr oder weniger ausgesprochenen charakteristischen Symptomen des Typhus oder das der akuten Gastroenteritis. Man unterscheidet daher mit Recht eine subakute typhöse und eine akute gastroenteritische Form. In ersterem Falle steht die **Infektion** mit den spezifischen Bakterien, in letzterem Falle die **Intoxikation** des menschlichen Körpers mit dem Produkt der Erreger im Vordergrunde der Erscheinungen. Da die Intoxikation choleraähnliche Erscheinungen zur Folge haben kann, so hat man auch noch als dritte Art die choleraähnliche Form des Paratyphus abgetrennt. Stolkind (Moskau-Nervi) unterscheidet noch eine vierte Form, die influenzaähnliche. Zwischen den einzelnen Formen gibt es alle möglichen Uebergänge und in ein und derselben Epidemie können alle Formen zur Beobachtung kommen. Daraus folgt schon, daß die Eigentümlichkeiten des klinischen Verlaufs nicht allein von den Erregern, sondern vielmehr von dem Infektionsmodus und von der Reaktionsfähigkeit des menschlichen Körpers abhängig sind. Bei der gastroenteritischen oder toxischen Form handelt es sich in der Hauptsache um Nahrungsmittelinfektionen nicht in dem Sinne, daß die Nahrungsmittel wie etwa das Wasser nur die Rolle der Träger und somit der Ueberträger des Infektionsstoffes spielen, wie das beim Typhus häufig der Fall ist und ausnahmsweise auch beim Paratyphus der Fall sein kann, sondern in dem ganz spezifischen Sinne, daß die Nahrungsmittel den Nährboden für die Erreger darstellen, auf denen sie nicht nur gedeihen, sondern Gifte — mögen es Toxine, Endotoxine, Abbauprodukte sein — bilden, die mit den lebenden Erregern zugleich Eingang in den Körper finden. Die Bezeichnung solcher Krankheiten als Nahrungsmittelvergiftungen darf daher ruhig beibehalten werden, wenn man sich nur erinnert, daß ihre letzte Ursache eine bakterielle Durchsetzung ist, und daß mit den Giften auch die Bakterien aufgenommen werden.

Wie der Typhus keine primäre infektiöse Darmkrankheit, sondern eine Bakteriämie mit sekundären Darmveränderungen darstellt, so kann sich auch die Pathogenese des Paratyphus vollziehen. Nach

Schottmüller und der Ansicht der meisten Autoren siedeln sich die Infektionserreger bei der typhösen Form zunächst in dem Lymphgefäßsystem vor allen des Abdomens an und entwickeln sich im Lymphapparat des Mesenteriums weiter, nachdem sie irgendwo durch die Schleimhaut des Digestionstraktus Eingang gefunden haben. Von dem Lymphapparat erfolgt eine beständige Einschwemmung in das Blut und Verschleppung in die übrigen Organe des Körpers und schließlich Ausscheidung durch den Darm, so daß also die Geschwüre des Darmes nur eine Teilerscheinung der Lymphsystemerkrankung resp. eine sekundäre Folgeerscheinung der Allgemeinerkrankung darstellen.

Im Gegensatz dazu bewirken beim akuten Paratyphus die in größeren Mengen aufgenommenen Bakterien und die zugleich mit ihnen einverleibten, auf toten Substraten vorgebildeten toxischen Produkte primär eine akute toxische Gastroenteritis. Hierbei siedeln sich die Erreger ähnlich wie bei der Dysenterie und Cholera in den oberflächlichen Schichten der Darmschleimhaut an und dringen von hier aus sekundär in das Blut.

Wie sich im Laufe der Zeit herausgestellt hat, können die Paratyphusbacillen ohne die Kriterien eines Typhus oder einer akuten Gastroenteritis Organerkrankungen mit und ohne Bakteriämie verursachen. Hübener hatte bereits in seiner Monographie über Paratyphusinfektionen betont, daß die Mikroorganismen, die wir Paratyphusbacillen nennen, ihren Namen eigentlich zu Unrecht tragen, da sie in den meisten Fällen alle anderen Krankheitsprozesse auszulösen und alle möglichen Krankheitsbilder zu verursachen und nur in höchst seltener Weise einmal für einen wirklich typhusähnlichen Krankheitsprozeß die Ursache abzugeben pflegen. Der Name werde nicht mehr durch einen anderen zu ersetzen sein, die Vorstellung aber, die wir mit diesem Namen für die menschliche Pathologie verbinden, sollte eine andere werden!

Schottmüller hat folgerichtig neuerdings vorgeschlagen, alle durch Paratyphusbacillen verursachten Erkrankungsformen unter dem Begriff Paratyphus zusammenzufassen und 1. die typhusartigen Paratyphen als Paratyphus abdominalis, 2. die unter dem Bilde der Gastroenteritis oder Cholera nostras verlaufenden Fälle als Gastroenteritis paratyphosa oder Cholera nostras paratyphosa und 3. die mit und ohne Bakteriämie verbundenen Organerkrankungen ohne die Kriterien eines Paratyphus nach jenen zu benennen und daher von einer Pyelitis, Cholecystitis, Endometritis, Meningitis etc. etc. paratyphosa zu sprechen.

Die typhöse Form des Paratyphus.

Die ersten Beobachtungen von Achard, Bensaude und Schottmüller, welche zur Entdeckung des Paratyphusbacillus führten, bezogen sich auf Krankheitsbilder, die nach dem klinischen Syndrom als Typhus verliefen. Diesen ersten Fällen analoge Beobachtungen sind dann später von einer Reihe Autoren gemacht worden (Jürgens, Rolly, Brion, Kayser, Bäumler, Levy, Stern, Bingel, Konrich, Wolff-Eisner, Schröder, Ellermann, Netter, Fürstner, Hübener, Meinertz, Schottmüller usw.). Ihre Zahl ist allerdings nicht groß, und einige Autoren gehen so weit, einen typhusähnlichen Verlauf des

Paratyphus überhaupt in Abrede zu stellen (Mayer). Eine Epidemie, bei welcher 29 Personen in verhältnismäßig kurzer Zeit an der typhösen Form des Paratyphus erkrankten, hat in jüngster Zeit Rolly in Leipzig beobachtet und eingehend beschrieben.

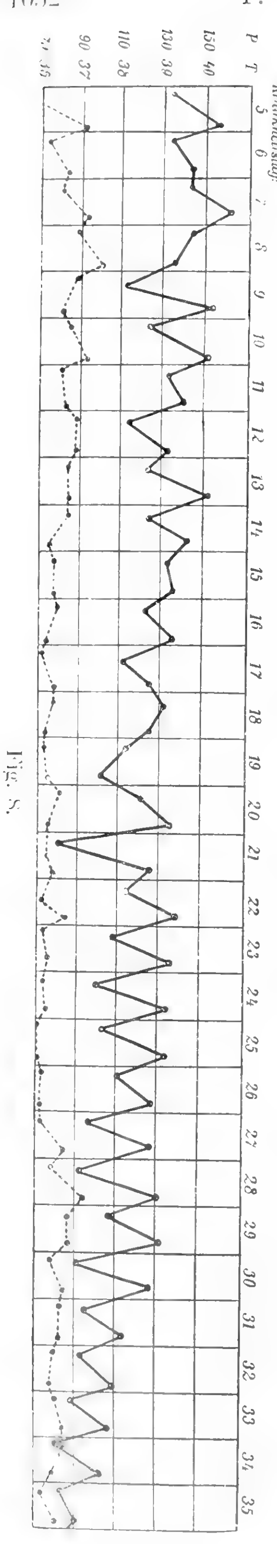
Das Krankheitsbild des Typhus ist zu bekannt, so daß es sich erübrigt, eine ausführliche Beschreibung der typhösen Form des Paratyphus zu geben. Es mag genügen, auf einige wichtige Merkmale, in denen Typhen und Paratyphen übereinstimmen oder sich unterscheiden, hinzuweisen.

Was zunächst die Inkubation betrifft, so kann auch beim Paratyphus wie beim Typhus vom Augenblick der Aufnahme der Infektionskeime bis zum Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen eine sehr verschieden lange Zeit vergehen, jedoch dürfte sie nach den bisher vorliegenden Beobachtungen bei der typhösen Form des Paratyphus kürzer sein als beim Typhus. Nielsen konnte bei einer Epidemie der Inkubation mit Sicherheit auf 4 Tage berechnen. In der von Rolly beschriebenen Epidemie konnte die Infektion höchstens 8 Tage vor Ausbruch der initialen Erscheinungen stattgefunden haben. Nach Schottmüller geht dem Fieberausbruch gewöhnlich ein Inkubationsstadium von 3—6 Tagen von der erfolgten Infektion an gerechnet voraus. Fälle, in denen zwischen Infektion und Beginn der Krankheit nur wenige Stunden liegen, sind bei dem durch Nahrungsmittel verursachten Paratyphus häufig, sie verlaufen dann aber nicht unter dem Bilde des Typhus, sondern der akuten Gastroenteritis oder Cholera nostras. (Siehe später.) Der Beginn der eigentlichen Krankheitserscheinungen kann auch beim Paratyphus sich ganz allmählich vollziehen. Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen sind dann die häufigsten Vorboten. Im Gegensatz zum Typhus wird beim Paratyphus häufig ein initialer Schüttelfrost beobachtet. In anderen Fällen macht sich der Beginn des fieberhaften Stadiums durch wiederholtes leichtes Frösteln geltend.

Der Fieberverlauf gleicht im allgemeinen dem eines mittelschweren Typhus. Die 3 charakteristischen Stadien des Ansteigens der Fieberkurve der Continua und des Absteigens werden auch beim Paratyphus wahrgenommen. Doch sind die Stadien meist kürzer und weniger deutlich ausgeprägt. Daß aber beim Paratyphus ebenso schwere Fiebertypen wie beim Typhus vorkommen, zeigen Beobachtungen von Schottmüller und Rolly (Fig. 8). Nicht selten weicht die Fieberkurve insofern erheblich von der Typhuskurve ab, als tiefe Remissionen beobachtet werden, welche von einigen Autoren, namentlich von Lentz[2], als charakteristisch für Paratyphus angesprochen werden. Die Dauer des Fiebers ist meist kürzer als beim Typhus, jedoch sind auch bei Paratyphus Temperaturen von 8—9 Wochen Dauer beobachtet (Netter, Stolkind).

Nach Schottmüller überwiegen im Gegensatz zum Typhus beim Paratyphus leichte Fiebertypen, bei dem es zu einer ausgesprochenen Continua überhaupt nicht oder nur für kurze Zeit kommt. Er konnte in 30 Fällen die Dauer des Fiebers durchschnittlich auf 21 Tage berechnen. In schweren Fällen folgt dem Fieber ein Stadium subfebriler Temperatur. Längstens nach 8 Tagen zeigt die Körperwärme normale Werte.

Die für Abdominaltyphus charakteristische relative Langsamkeit des Pulses während des Ansteigens der Temperaturkurven und wäh-


Fig. 8.

rend der Continua ist auch beim Paratyphus vorhanden. Die Qualität des Pulses — Füllung, Spannung, Schlagfolge — gleicht der des Typhus. Auch Dikrotie wird beobachtet.

Die Lippen-, Mund- und Rachenschleimhaut sind meist trocken und gerötet, die Zunge rissig und belegt. Rötung der Augenlidbindehäute und der Rachengebilde kommen oft vor. Herpes labialis ist eine der häufigeren Erscheinungen im Gegensatz zum Typhus, bei dem er selten beobachtet wird. Auf den Tonsillen, im Halse, im Kehlkopf und in der Nase können sich Erosionen und Ulcera von dem typischen Charakter der typhösen Darmgeschwüre bilden (Schottmüller, Brion & Kayser, Kahn, Rolly, Rings, Konrich). Eine Bronchitis gehört mit zu den häufigsten Symptomen des Paratyphus. Der Appetit liegt meist ganz darnieder. Uebelkeit und Erbrechen sind seltene Erscheinungen. Die Milz ist meist schon in den ersten Krankheitstagen deutlich geschwollen. Die Schwellung geht verhältnismäßig schnell zurück. Lentz hält einen frühzeitigen kleinen und harten Milztumor für Paratyphus für charakteristisch.

Inwieweit die Leber Veränderungen aufweisen kann, ist noch nicht hinreichend festgestellt. Bemerkenswert ist, daß in dem Longcopeschen zur Sektion gekommenen Falle an der Leber neben trüber Schwellung kleine mikroskopische Herdnekrosen sich fanden, wie man sie zuweilen bei experimenteller Infektion von Laboratoriumstieren in der Leber antrifft und wie man sie auch bei Typhusleichen beobachtet hat.

In der Gallenblase finden sich die Paratyphuserreger während und nach Ueberstehen der Krankheit. Wie oft und in welchem Grade sie hier Krankheitsprozesse verursachen bzw. zu dem Auftreten von Gallensteinen Beziehung haben, bedarf noch der Klärung. Wahrscheinlich walten hier dieselben Verhältnisse wie beim Typhus ob. Nach Chiari gelangen die Erreger auf dem Wege der Blutbahn in die Lebersekretion und die Gallenblase. Bezüglich der Häufigkeit des Befundes von Paratyphusbacillen bei Cholecystitis und Cholelithiasis siehe später.

Im Blute finden sich keine Veränderungen der morphologischen Bestandteile. Die für Typhus so charakteristische Leukopenie nach

schnell vorübergehender Leukocytose ist auch beim Paratyphus vorhanden (GÜTTIG, MONTIER, SCHOTTMÜLLER, ROLLY u. a.). Letzterer Autor fand sie in der Paratyphusepidemie zu Leipzig fast in jedem Falle, bei einer Patientin am 8. Krankheitstage sogar eine Herabsetzung der Zahl der Leukocyten bis auf 3000! Im späteren Krankheitsstadium stellt sich relative Lymphocytose ein. Die eosinophilen Zellen verschwinden bei Beginn der Krankheit, kehren aber mit dem Abfall der Temperatur wieder.

Störungen im Gebiete des Nervensystems werden häufig beobachtet. Doch sind sie meist leichterer Art. Der Status typhosus ist selten in dem Maße wie beim Typhus ausgebildet. Kopfschmerzen, leichte Benommenheit, Zittern sind gewöhnlich vorhanden. Es kann sogar zu Bewußtlosigkeit, zu tiefem Koma, zu klonisch-tonischen Krämpfen und Delirien kommen. SCHOTTMÜLLER sah mehrfach meningitische Erscheinungen, Nackensteifigkeit und KERNIGsches Symptom auftreten. In einem Falle stellten sich während des Fieberablaufes epileptische Krämpfe ein. Selbst Psychosen sind beim Paratyphus beobachtet worden. So bestanden bei einem der von KURTH publizierten ersten Fälle von Paratyphus so starke Aufregungszustände, daß die Unterbringung in eine Irrenanstalt erwogen wurde. In einem von MORITZ MEYER publizierten Falle brachte sich ein Paratyphuskranker im Zustande geistiger Umnachtung eine tödliche Halsschnittwunde mit einem Rasiermesser bei.

Roseolen können ebenso oft vorhanden sein wie fehlen. Von einigen Autoren wird ihr frühes, von anderen wiederum ihr spätes Erscheinen betont. Mit dem Nachlassen des Fiebers verschwinden sie meist. LENTZ hält das Auftreten zahlreicher und kleiner oder spärlicher und großer Roseolen für die Diagnose des Paratyphus für wertvoll. Die Lokalisation der Roseolen entspricht meist der des Typhus. ROLLY hat sie auch an den Händen und Füßen beobachtet, was beim Unterleibstyphus entweder gar nicht oder nur äußerst selten vorzukommen pflegt. SCHOTTMÜLLER sah Roseola des Gesichts. An Stelle der Roseolen sind andere Hautveränderungen, urticaria-, masern- und scharlachähnliche Exantheme beobachtet worden (SCHOTTMÜLLER).

Der Stuhlgang kann ebenso oft angehalten wie durchfällig sein. Meist treten nach anfänglicher Verstopfung im Laufe der Krankheit Diarrhöen auf, wobei der Stuhl nur selten eine erbspüreeartige Beschaffenheit annimmt. Von vielen Autoren wird die fäkulente Beschaffenheit der Stühle als für Paratyphus besonders charakteristisch hervorgehoben. Meteorismus ist selten, ebenso Peritonitis. SCHOTTMÜLLER hat in einem Falle als Teilerscheinungen Appendicitis beobachtet. Darmblutungen kommen vor. Wie beim Typhus besteht auch beim Paratyphus häufig eine febrile Albuminurie, nach SCHOTTMÜLLER in 40 Proc. der Fälle, und eine positive Diazoreaktion. Schwere Formen einer akuten Nephritis kommen nicht selten vor.

Unter den Komplikationen nennt SCHOTTMÜLLER an erster Stelle die Infektion der Harnwege von der Urethra oder der Niere aus, die dann meist hartnäckige Cystitis oder Pyelitis zur Folge hat.

Bronchitis ist häufig vorhanden. Bronchopneumonien dagegen sind Ausnahmen. Das Auftreten einer trockenen, serösen oder eitrigen Pleuritis ist keine Seltenheit. Auch bei der serösen Pleuritis lassen

sich die Erreger im Exsudat nachweisen. Infolge embolischer Prozesse treten hin und wieder Lungeninfarkte auf (Schottmüller). Ob es beim Paratyphus zu einem dem Pneumotyphus ähnlichen Krankheitszustande kommen kann, ist noch nicht festgestellt. Einen Nephroparatyphus haben Klineberger und Scholz beobachtet. Brian sah einen Paratyphus unter dem klinischen Bild der Pleuritis exsudativa duplex verlaufen. Rings beobachtete einen Fall von Paratyphus, an den sich eine Miliartuberkulose angeschlossen hatte und den Tod verursachte. Myocarditis, Halsdrüsenschwellung, Leberschwellung hat Stolkind gesehen.

Für die Möglichkeit einer intrauterinen Infektion mit Paratyphusbacillen spricht ein von Nauwerk & Flinzer beobachteter Fall. Sie fanden in dem Blute eines 36 Stunden alten Kindes, das die Zeichen der Melaena bot, Paratyphusbacillen, welche gleich einem anderen Stamm von dem Serum der Mutter, die 4 Wochen vor der Geburt des Kindes eine akute paratyphöse Krankheit durchgemacht hatte, bis zu einer Verdünnung von 1:400 agglutiniert wurden. Die mikroskopische Untersuchung der erkrankten Magenschleimhaut ergab multiple herdförmige Nekrosen mit anschließender Entzündung und Ulzeration. Die Autoren nehmen an, daß es sich um eine auf dem Wege des placentaren Kreislaufs zustandegekommene intrauterine Infektion des Foetus gehandelt hat.

Wie die Typhusbacillen können auch die Paratyphusbacillen im Verlauf der Krankheit lokale Entzündungs- und Eiterungsprozesse verursachen. So war ja der eine der ersten von Bensaude & Achard beschriebenen beiden Fälle, die zur Entdeckung der Paratyphusbacillen führten, kompliziert mit einem Abszeß des Sternoclavicular-Gelenks, aus dessen Eiter die Paratyphusbacillen in Reinkultur gewonnen wurden. Später hat Johnston verschiedene Entzündungsprozesse (Arthritis, Myositis, Phlebitis) als Komplikation beim Paratyphus beschrieben. Desgleichen sahen Pratt sowie Gates Orchitis, Cholelithiasis, Phlebitis; Fischer Phlegmone, Lungenabszesse, Keratitis ulcerosa, Otitis media, Periostitis als Komplikation auftreten. Kranepuhl beobachtete eine Vereiterung der Impfstelle der Haut, unter die Kochsalz eingespritzt war, infolge Paratyphusbacillen. Bushnell sah in der 5. Woche der Rekonvaleszenz eine eitrige Periostitis auftreten. Cushing wie Aoki beobachteten einen Fall von Osteomyelitis mit positivem Paratyphusbakterienbefund. Reenstjerna hat einen Fall von Costochondralabszeß mit Bacterium paratyphi bei einer Dame, die vor 24 Jahren an Nervenfieber gelitten hatte, beschrieben. Einen ähnlichen Fall beobachteten Jensen & Kock. Ein junger Mann hatte vor 20 Jahren im Verlaufe eines Typhus an einer schmerzhaften Schwellung des Oberschenkels gelitten. 20 Jahre später entstand nach einer Quetschung an dieser Stelle ein großer Eiterherd, der Reinkulturen von Paratyphusbacillen barg.

Die gastroenteritische Form des Paratyphus.

Der Beginn ist fast immer ganz akut. Wenige Stunden nach dem Genuß des infizierten Nahrungsmittels treten in den meisten Fällen die ersten Zeichen auf. In anderen Fällen können 24, sogar 48 Stunden vergehen. Das hängt von mancherlei Faktoren ab. So stellten sich in der von Hillenberg und Bierotte beschriebenen Fleischver-

giftung die ersten Krankheitszeichen bei einigen bereits 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme ein, bei den meisten 12—18 Stunden danach, in dem einzig tödlich verlaufenen Fall aber erst 48 Stunden nach Aufnahme des giftigen Fleisches.

Die Temperatur steigt mit den ersten Krankheiterscheinungen rasch in die Höhe (Fig. 9) und erreicht die Akme — 40°, selbst 42° (PRIGGE & SACHS-MÜKE) — schon am ersten oder zweiten Tage, um dann meist nur kurze Zeit, 3 bis 4 Tage, selten 8—10 Tage und mehr Tage auf etwas geringerer Höhe (38,5 bis 39°) sich zu halten. Bei längerer Dauer des Fiebers ist meist ein unregelmäßiger Verlauf, keine Continua vorhanden. Der Abfall der Temperatur erfolgt nach raschem hohen Anstieg in Form der Krise öfter bis unter die Norm, so daß mehrere Tage subfebrile Temperaturen bestehen. Hat längere Zeit Fieber bestanden, so ist das Absinken lytisch. Mitunter stellt sich nach einigen Tagen fieberfreien Intervalls ein kurzer, erneuter Fieberanstieg ein.

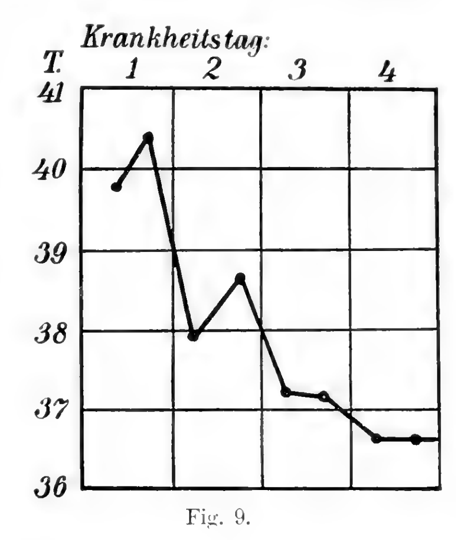


Fig. 9.

Dem Anstieg des Fiebers geht in den meisten Fällen ein kurzdauernder Schüttelfrost voraus. Jedoch ist das keineswegs die Regel. Er wurde z. B. in der Metzer Epidemie nur in 16 Proz. der Fälle beobachtet. Der Puls schnellt im allgemeinen mit der Temperatur steil in die Höhe. Zahlen von 120—140 sind keine Seltenheiten. CAHN hat bei einem schwerkranken 12-jährigen Jungen über 160 Pulse gezählt. Die Qualität — Füllung, Spannung und Schlagfolge — ist sehr verschieden. Sie kann in einzelnen Fällen kaum eine Abweichung erkennen lassen, in anderen dagegen eine Abnormität (Kleinheit) aufweisen, was immer ein bedenkliches Zeichen ist. Im Stadium der subnormalen Temperaturen kann es zu abnormer Verlangsamung und Unregelmäßigkeit kommen. BREKLE sah die Pulszahl auf 45 in der Minute sinken. Bedrohliche Anfälle von Herzschwäche und Kollapszustände sind im Anfang nicht selten, am häufigsten allerdings bei der choleraähnlichen Form.

Charakteristische Erscheinungen sind am Verdauungsapparat wahrzunehmen. Rötung und Trockenheit der Lippen-, Mund- und Rachenschleimhaut, Rötung der Augenlidbindehäute der Rachengebilde, bronchitische Geräusche, Trockenheit im Schlunde, Angina, Heiserkeit, ja völlige Aphonie kommen öfter vor. Uebelkeit, Erbrechen, kolikartige Leibschmerzen spielen im Anfang eine wichtige Rolle. Der Appetit liegt gänzlich darnieder, meist besteht Ekel vor Speisen. Oft wird der Versuch, Nahrung zu sich zu nehmen, von heftigen Würgbewegungen begleitet. Infolge des abnormen Wasserverlustes besteht starker Durst. Das Erbrechen kann lange

anhalten, mitunter sekundär durch Gehirnreizungen ausgelöst werden und dann die Prognose trüben.

Der Leib kann aufgetrieben, ebenso häufig eingesunken und eingezogen sein. Das Epigastrium und Hypogastrium erweist sich druckempfindlich, namentlich ist die Leber- und Gallenblasengeged druckschmerzhaft. Eine Vergrößerung der Leber wird nicht gefunden. Dagegen besteht oft ein Icterus verschiedenen Grades. Die Milz kann schon am zweiten Tage deutlich palpabel sein und sich weiterhin vergrößern, oft genug aber während der ganzen Erkrankung keine Vergrößerung erkennen lassen. Es hängt das wahrscheinlich davon ab, ob mehr die Intoxikations- oder Infektionserscheinungen das Krankheitsbild beherrschen. Schon frühzeitig und gar nicht so selten kann im Harn Albumen sich finden, das recht beträchtlich werden kann, aber schnell mit dem Nachlassen der allgemeinen Krankheitserscheinungen verschwindet. In einzelnen Fällen sind die Zeichen einer akuten Nephritis, in anderen Fällen länger dauernde Hämaturie (Friedrichs & Gardiewski) beobachtet. Die Diazoreaktion wird öfter positiv gefunden. Im Harn finden sich frühzeitig die Erreger. In Fällen, die sich in die Länge ziehen, kann es zu länger dauernder Bakteriurie und chronischer Cystitis kommen.

Auf der Haut können all die Veränderungen entstehen, die bereits für die typhöse Form beschrieben sind. Sie verschwinden meist mit dem Nachlassen des Fiebers. Zwischen ihrem Erscheinen und der Schwere der Krankheit besteht kein bestimmtes Verhältnis. Häufig ist ein scharlachähnliches, mit nachfolgender ausgedehnter Abschilferung der Epidermis einhergehendes Exanthem vorhanden. In schweren Fällen werden echte Hämorrhagien wie beim Petechialfieber auf der Haut und an Schleimhäuten beobachtet. Herpes labialis ist eine häufige frühzeitige Erscheinung. So schreiben z. B. Hillenberg & Bierotte, daß in der Braunshainer Epidemie die meisten Kranken einen starken Herpes labialis am zweiten Tage bekamen.

Der Stuhl ist dünnflüssig, oft aashaft stinkend, zuweilen fade, von gelblicher oder grünlicher Farbe, nicht selten schleimig-blutig, so daß bei bestehendem Tenesmus, der eine häufige Begleiterscheinung ist, das Bild der Dysenterie vorgetäuscht werden kann. Die Zahl der Stuhlgänge ist wechselnd. 15—20 Stuhlgänge in den ersten 24 Stunden sind keine Seltenheit. Sehr auffällig ist, daß Brekle in 2 Fällen hartnäckige Obstipation beobachtete, während alle anderen Kranken derselben Massenerkrankung an heftigen Diarrhöen litten.

Im Blute finden sich nach den bisherigen spärlichen Untersuchungen keine Veränderungen der morphologischen Bestandteile. Die Leukocyten sind weder vermehrt noch vermindert. Die Krankheitserreger selbst können schon in den ersten Tagen angetroffen werden.

Störungen im Gebiete der Nervenbahnen sind oft vorhanden. Sie können mitunter im Vordergrund der Erscheinungen stehen. Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Schlaflosigkeit, ziehende Schmerzen in den Gliedern und Gelenken, Supra- und Occipitalneuralgien, Parästhesien, Wadenkrämpfe sind häufige Begleiterscheinungen. Außerdem kommen auch — wohl als Ausdruck schwerster toxischer Wirkung auf das Zentralnervensystem — ausgesprochene Delirien und klonisch-tonische Krämpfe der Extremitätenmuskulatur vor.

In der Braunshainer Epidemie lagen ein Kind und ein Erwachsener längere Zeit wie im Starrkrampf totenähnlich da, so daß sie totgesagt wurden und eine Gerichtskommission zur Vornahme der Sektion sich einstellte, um unverrichteter Sache wieder abzuziehen.

Lähmungen der Schlund-, Augen- und Extremitätenmuskeln gehören in nicht ganz seltenen Fällen zum Bild der akuten Form der gastrointestinalen Fleischvergiftung. Demgemäß werden Schlingbeschwerden, Ptosis, Akkommodationslähmungen, Mydriasis, Paresen der Gliedmaßen beobachtet. In solchen Fällen hat man eine kombinierte Ursache der schädlichen Fleischnahrung, insonderheit eine Mischinfektion mit dem Bac. botulinus angenommen, was überflüssig und unberechtigt ist, da diese nervösen Symptome durch die Toxinwirkung der Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe hervorgerufen sein können.

Nuernberg beobachtete im Anschluß an einen nach Genuß von Leberwurst aufgetretenen akuten schweren Paratyphus eine schwere toxische Acusticusneuritis. Der Patient, in dessen Stuhl Paratyphusbacillen nachgewiesen wurden und dessen Blut diese Erreger stark agglutinierte, wurde innerhalb 8 Stunden komplett taub und ist es auch geblieben. Ueber eine Neuritis optica hat Flatau berichtet.

Die choleraähnliche Form.

Neben den unter den Erscheinungen einer akuten Gastroenteritis verlaufenden Formen des Paratyphus kommen nun Fälle vor, die der echten Cholera sehr ähneln, indem die akuten Vergiftungserscheinungen im Vordergrunde des klinischen Bildes stehen. Sie wurden zum ersten Male in epidemischer Ausbreitung 1905 im Spreewald beobachtet und damals von Hetsch[1] als Paratyphen erkannt und festgestellt. Seitdem sind dann sporadische Fälle mehrfach beobachtet worden. Gaffky teilt zwei derartige Fälle in seinem Bericht über die Tätigkeit des Instituts für Infektionskrankheiten zu Berlin anläßlich der Choleraepidemie im Jahre 1905 in Bd. 16 des Klinischen Jahrbuchs mit und hebt hervor, daß dieser in Berlin nicht so seltene Paratyphus infolge seines Verlaufs wenig beachtet und nicht erkannt werde. Sein Fall würde wahrscheinlich nicht zur bakteriologischen Untersuchung gelangt sein, wenn nicht die Cholera geherrscht hätte. Aber auch bei Epidemien haben sich vereinzelte Fälle durch ihren choleraartigen Verlauf vor den anderen zahlreicheren Fällen ausgezeichnet. Die Ursache für diesen Verlauf ist in der vorwiegend toxischen Wirkung der Paratyphusbacillen zu suchen, die in nicht seltenen Fällen in kurzer Zeit analog der Cholera den Tod zur Folge hat. Nach Sacquepée, Bellot & Combe tritt bei dieser Form trotz enormer Menge von Bacillen im Darm und trotz der Schwere des Krankheitsbildes keine Septikämie auf. Ein geradezu klassischer Fall dieser Art ist von Sachs-Müke beobachtet und beschrieben worden.

Es handelte sich um einen Soldaten, der eines Tages plötzlich mit heftigem Erbrechen und Durchfall erkrankte. Bei seiner bald darauf erfolgenden Einlieferung in das Lazarett bot er sämtliche Erscheinungen, die wir beim schweren Choleraanfall zu sehen gewohnt sind.

Der Puls war beschleunigt und klein, die Temperatur niedrig (s. beistehende Kurve), die Atmung oberflächlich, die Stimme aphonisch, es bestanden heftige Wadenkrämpfe. Die profusen Darmentleerungen boten das typische Aussehen

des Reiswasserstuhles, rochen fade, ohne den geringsten fäkulenten Geruch zu zeigen. Der Wasserverlust des Körpers durch das anhaltende Erbrechen und die fortwährenden Durchfälle wurde allmählich so hochgradig, daß nur durch Kochsalzinfusionen ein letaler Ausgang verhütet werden konnte. Die Extremitäten waren blau, eiskalt. Die Durchfälle ließen auch in den folgenden Tagen nicht nach. Doch milderte sich das Erbrechen. Die Haut war äußerst blaß, die Augäpfel tief in die Höhlen zurückgesunken, im weiteren Verlauf trat vorübergehend Albuminurie und ein masernähnlicher, nicht juckender Hautausschlag auf, der unter Abschuppung bald abheilte. Unter allmählicher Besserung des Allgemeinbefindens hörten die Durchfälle auf und kehrte die Temperatur zur Norm zurück, die Rekonvaleszenz erfolgte ohne Störung.

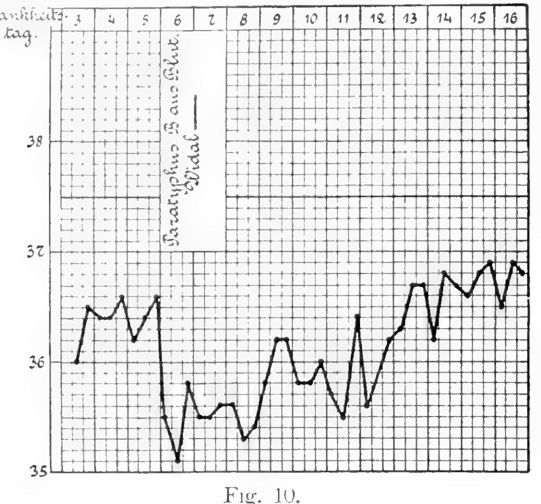


Fig. 10.

Paratyphusbacillen wurden aus dem Blute am 4. Tage der Lazarettbehandlung, später auch aus dem Urin gewonnen. Das Blutserum agglutinierte anfangs Paratyphusbacillen nicht, am 17. Krankheitstage war eine augenblicklich eintretende Agglutination noch bei einer Verdünnung von 1:250 wahrzunehmen. Für Typhus blieb die Widalsche Reaktion negativ.

Einen ähnlichen Fall hat Rolly publiziert, der deshalb von Interesse ist, weil er zur Sektion kam. Desgleichen hat Bracht zwei unter choleraartigen Erscheinungen verlaufende Fälle seziert, ebenso van Loghem[1] in Delhi auf Sumatra.

Die verschiedenen klinischen Formen des Paratyphus — die typhusartige, gastroenteritische, choleraähnliche Form — können auch im Laufe einer und derselben Epidemie zur Beobachtung gelangen, wie das aus einer in einem Ort A. der Schweiz aufgetretenen Epidemie hervorgeht, in welchem innerhalb 22 Tagen 37 Personen ergriffen wurden. Ausgangspunkt war eine Konditorei, in der allein 7 Personen erkrankten und von der aus durch Crêmeschnittchen die Weiterverbreitung der Krankheit stattfand.

Klinisch waren alle Uebergänge von einem akuten Magenkatarrh bzw. Cholera nostras zu einem klassischen Typhus zu konstatieren. Eine Frau machte ein enteritisches Stadium durch, dem nach deutlichem Intervall eine mittelschwere typhusähnliche Erkrankung mit Milztumor und Roseolen folgte. Bei einigen Patienten verlief sie sehr schnell, bei anderen zog sie sich über Wochen und Monate bis zu 93 Tagen hin. Mehrfach wurde ein influenzaartiger Krankheitsbeginn mit Angina, Schlingbeschwerden und Bronchitis beobachtet, als Komplikation einige Male Ulcus conjunctivae, Pleuritis sicca mit Endocarditis, Nephritis parenchymatosa und atypische Pneumonie (Walker).

Levy beobachtete in einer Familie 7 Paratyphusfälle, davon boten 6 das Bild der Vergiftung, einer jedoch genau das Bild des Abdominaltyphus. In der von Prigge & Sachs-Müke beschriebenen

Epidemie mit den Erscheinungen der akuten Gastroenteritis nahm ein Fall einen typhusähnlichen Verlauf.

Paratyphus levissimus.

In anderen Epidemien sind Fälle beobachtet worden, bei denen alle klinischen Symptome fehlten, bei denen nur das Fieber und das positive Ergebnis der Blutkultur die Paratyphusinfektion anzeigten, und die so kurz und leicht verliefen, daß man von einem Paratyphus levissimus oder abortivus sprechen kann, z. B. die erwähnte Wasserepidemie im Reg.-Bez. Trier. Hierunter dürften auch die Beobachtungen Aumanns zu rechnen sein, welcher bei einer unter Soldaten aufgetretenen Paratyphusepidemie fand, daß von 849 Soldaten nur 49 die klinischen Erscheinungen des Paratyphus boten, 204 dagegen aber eine positive Widalsche Reaktion (1:100) aufwiesen, aus der auf eine ganz leichte Paratyphuserkrankung geschlossen werden kann. Eine ähnliche Beobachtung haben Hecker & Otto bei einer unter der Militärbevölkerung aufgetretenen Typhusepidemie gemacht.

Sekundär- oder Mischinfektion.

Beobachtungen über den Paratyphus als sekundäre Krankheit sind spärlich. Schottmüller sah bei einem an Scharlach erkrankten Kinde einen Paratyphus entstehen, und zwar noch vor der Entfieberung. Als Eingangspforte der im Blut gefundenen Erreger spricht er die Tonsillen an, die unter Anstieg des Fiebers von neuem anschwollen und sich röteten. Einen ähnlichen Fall beobachtete er bei Masern. Eine postscarlatinöse Paratyphusinfektion mit tödlichem Ausgang hat Baginski publiziert, während Stolkind im Anschluß an einen akuten Paratyphus Masern sich entwickeln sah. Eigenartig ist die Beobachtung Küsters. In der Kreispflegeanstalt zu Freiburg i. B. trat 1910 eine Paratyphusepidemie von 25 Fällen auf. Bei einem Teil der Kranken stellten sich blutige Diarrhöen ein, so daß dem behandelnden Arzt die Diagnose Ruhr wahrscheinlicher schien, während bei den ausgedehnten bakteriologischen Faecesuntersuchungen zunächst nur Paratyphusbacillen gefunden wurden. Erst gegen Ende der Epidemie gelang es in vereinzelten Fällen Ruhrbacillen (Typus Shiga) neben Paratyphusbacillen aufzufinden.

Hervorgehoben werden muß, daß die Anwesenheit von Paratyphusbacillen im Blut eines anderweitig primär Erkrankten keinen Beweis für das Bestehen einer Sekundärerkrankung an Paratyphus bedeutet. Bakterien der Paratyphusgruppe kommen als Saprophyten im Darm der Menschen vor und können in das Blut übertreten, wo sie von Rimpau und Conradi bei gesunden Personen angetroffen worden sind, ohne die für Paratyphus pathognomonischen Zeichen auszulösen (siehe nächste Kapitel, auch bezüglich der Frage der Mischinfektion von Typhus und Paratyphus).

Die Paratyphusbacillen als Erreger lokaler Entzündungen mit und ohne Bakteriämie oder Sepsis.

In letzter Zeit sind bei lokalen Krankheitsprozessen, ohne daß eine paratyphöse Erkrankung vorausgegangen war oder bestand, Para-

typhusbacillen gefunden worden. Buchholz wies sie im Eiter einer Otitis media nach. Einen ganz ähnlichen Fall beobachtete Marum. Bingel fand diese Bakterienart im Eiter eines Lungenabszesses, Shibayama & Ovada in dem Eiter eines im Anschluß an eine Schußwunde entstandenen Pyothorax, Conradi in dem Eiter einer Fußgelenksentzündung, Bürgers wies sie in dem serösen Exsudat einer schleichend verlaufenden Pleuritis nach, die sich spontan und lokal entwickelt hatte, Galvano in dem Eiter eines Unterleibsabszesses eines jungen Mädchens, Much & Fränkel im Eiter einer Perityphlitis, Evers & Mühlens in dem Eiter einer Cholecystitis, Spassokukozky im Eiter einer Osteomyelitis. Im Institut für Hygiene und Bakteriologie in Straßburg i. E. wurden in den Jahren 1907—1909 6 Fälle von Gallenblasenerkrankungen beobachtet, in denen sich jedes mal Paratyphusbakterien fanden.

Schottmüller hat im Laufe der letzten 10 Jahre systematische bakteriologische Untersuchungen bei fieberhaften Erkrankungen angestellt und nicht selten Fälle beobachtet, bei denen er in einem Organ eine zunächst lokalisierte Infektion mit Paratyphusbacillen feststellen konnte, die in der Mehrzahl der Fälle sekundär auch zu einer Bakteriämie oder zur voll ausgebildeten Sepsis führte, Fälle also, in denen die Organinfektion, nicht die Allgemeininfektion, das Primäre darstellt.

Nach seinen Erfahrungen kommen derartige Erkrankungen am häufigsten als Infektionen vom weiblichen Genitaltractus aus vor, und zwar unter den Zeichen einer primären Cystitis, Cystopyelitis, Pyelitis oder Endometritis, indem die Erreger durch die kurze Urethra des Weibes von außen her einwandern. Das Vordringen der Keime wird durch die Mündung der Urethra in die Vulva begünstigt, wohin die Keime durch die Darmpassage gelangen können. Die schweren Fälle von Pyelitis gehen meist mit Bakteriämie einher. Nach Schottmüller gelangen die Bakterien offenbar auf direktem Wege durch die Kapillaren in den Blutstrom und werden auf diese Weise verschleppt. Infolgedessen kommt es bei derartigen Krankheitszuständen niemals zur Bildung von Roseolen, worin er ein kardinales Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem Paratyphus katexochen sieht, bei dem die Bacillen auf dem Lymphwege in die Lymphbahnen der Haut gelangen und dort die typischen Effloreszenzen hervorrufen.

Ueber das sekundäre Vorkommen von Paratyphusbacillen bei nicht spezifisch Erkrankten.

In der Literatur sind mehrfach Fälle von Allgemeinerkrankungen oder Organerkrankungen berichtet worden, in denen Paratyphusbacillen nachgewiesen wurden, ohne daß gleichzeitig das klinische Bild des Paratyphus in irgendeiner Form bestanden hätte. Es handelt sich dabei nicht um eine Misch- oder Sekundärinfektion der betreffenden Krankheit mit „Paratyphus“, sondern nur um die Koinzidenz der betreffenden Krankheiten mit Paratyphusbacillen. Dieselben wirken in diesen Fällen nicht als Erreger einer Krankheit sui generis, sondern als sekundäre Sepsis- oder Eitererreger oder sie verursachen überhaupt keine pathologischen Veränderungen, sondern stellen lediglich harmlose Begleitbakterien der betreffenden Krankheitsprozesse dar.

Nachdem man angefangen hat, auf diese Mikroorganismen nicht nur bei Darmkrankheiten, sondern auch bei Erkrankungen anderer Art zu achten, sind sie im Blut, Auswurf und Eiter von Kranken und in den Organen von Verstorbenen gefunden worden. So wurden sie im Blut eines scharlachkranken Kindes von JOCHMANN, im Blut von Masernkranken (4 Fälle) von LOREY, in der Ascitesflüssigkeit eines Tuberkulösen durch CONRADI, im Blut und Urin von Pneumonikern durch CONRADI und BABES, SCHOTTMÜLLER, bei Mandelentzündung von BABES, im Blut von Fieberkranken von SAMMUT, im Blut an Icterus catarrhalis Leidender von SACQUEPÉE & CHEVRELL, beim Papatacifieber von DOERR, bei Malaria von NETTER nachgewiesen. VOSWINKEL & DUNZELT fanden bei einer Myeloblastenleukämie Paratyphusbacillen im Blute und nehmen an, daß die bis dahin latente Leukämie durch die Infektion mit Paratyphusbacillen akut geworden ist. Im Blut von Gelbfieberkranken und in den Organen von Gelbfieberleichen sind die Mikroorganismen wiederholt gefunden worden, so daß SANARELLI sogar glaubte, in ihnen den Erreger des Gelbfiebers (Bac. icteroides SANARELLI) entdeckt zu haben. VAN LOGHEM beobachtete 2 Fälle von Amöbendysenterie mit Leberabszessen und positivem Paratyphusbacillenbefund im Eiter resp. in der Milz und Galle, ferner einen Fall eitriger Peritonitis und Meningitis mit Reinkulturen von Paratyphusbacillen im Eiter. SEIFFERT fand sie in einer carcinomatösen Ovarialcyste, KÜSTER im Eiter einer im Anschluß an eine Influenza aufgetretenen Otitis media.

STRAUCH, welcher im Hamburg-Eppendorfer Krankenhaus das Blut aus dem Herzen oder der Oberschenkelblutader von 2000 Leichen untersucht hat, fand den Paratyphusbacillus 14mal, 8mal im Blut von an Enteritiden und Bronchopneumonien verstorbenen Pädatrophen, in den übrigen Fällen im Blut bei Abdominalerkrankungen Erwachsener. NISHINO traf den Bacillus im Darm einer Kakkeleiche an.

Zahlreicher sind die Befunde von Paratyphusbakterien am Lebenden in Fällen von Magendarmstörungen ohne klinische Zeichen des Paratyphus, wie sie von BABES, MARMANN, LOGHEM und RIMPAU u. a. erhoben worden sind.

VAN LOGHEM, welcher in Deli bei Darmerkrankungen bakteriologische Untersuchungen angestellt hat, hebt als auffallende Tatsache das häufige Vorkommen von Paratyphus-B-Bacillen in Faeces von Europäern hervor, die an leichten chronischen Darmerkrankungen litten. Er hält es für möglich, daß diese häufig vorkommenden leichten Nahrungsvergiftungen in den Tropen von Bacillen aus der Paratyphus-B-Gruppe abhängig sind, daß die Eingeweidestörungen der Europäer in den Tropen entstehen, weil ihnen die veränderte Nahrungsflora nicht gut bekommt, und daß auch die leichten Colitiden von chronischem Charakter auf einer in ungünstigem Sinne veränderten Darmflora beruhen. Er rät aber, vorderhand diese Annahme noch nicht als feststehende Tatsache hinzunehmen.

RIMPAU wies Paratyphusbacillen bei einem schwächlichen, rhachitischen, 6 Jahre alten, an leichten Durchfällen und Ruhr erkrankten Kinde einmal im Blut, desgleichen bei einem 19-jährigen in gleicher Weise erkranktem Arbeiter nach. In beiden Fällen waren 6 resp. 5 Stuhl- und Urinuntersuchungen und die WIDALsche Reaktion negativ

ausgefallen. In der Umgebung der Kranken ließen Paratyphusbacillen-Ausscheider sich nicht nachweisen. Der Autor glaubt, daß es sich um eine sekundäre Aufnahme von den Bakterien in das Blut gehandelt hat, die mit den klinischen Erscheinungen in keinem Zusammenhang standen.

Auffallend häufig ist ein Befund von Paratyphusbacillen bei Typhuspatienten und Typhusrekonvaleszenten erhoben worden. Diese Häufigkeit kann nur zum Teil damit erklärt werden, daß bei diesen Personen besonders oft bakteriologische Untersuchungen vorgenommen werden. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß durch die typhöse Krankheit günstige Vegetationsverhältnisse für sie geschaffen werden, demgemäß eine Wucherung der Bakterien und so eine leichte Nachweisbarkeit bedingen. Damit ist auch die auffällige Beobachtung zu erklären, daß bei gleichzeitig in einer Familie auftretenden typhösen Erkrankungen in dem einen Falle Typhusbacillen, in dem anderen Paratyphusbakterien gefunden wurden (Meinertz, G. d. Pr. St. 1910). Conradi hat als erster auf das gleichzeitige Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbacillen in den Faeces von Typhusrekonvaleszenten aufmerksam gemacht. Seitdem ist dieser Befund bei diesen Personen und bei Typhuskranken von einer großen Reihe von Autoren erhoben worden (Gaehtgens, Levy, Kayser, Fornet, Nieter, Rimpau, Prigge, Sachs-Müke, Mathes & Gundlach, G. Mayer usw.). Conradi selbst erkrankte an einem mittelschweren Typhus. In der ersten Woche wurden aus dem Blut Paratyphusbacillen gezüchtet, später fanden sich in Faeces und Urin ausschließlich (10mal) Typhusbacillen und das Serum agglutinierte lediglich Typhusbacillen. Einen ähnlichen Fall beschreibt van Loghem. Er züchtete aus dem Blut eines Fieberkranken den Paratyphus-B-Bacillus und sprach ihn als Erreger der Krankheit an. Die Sektion ergab jedoch die ausschließliche Anwesenheit von Typhusbacillen in Milz und Galle. Popp sah eine Austernvergiftung unter akuten Erscheinungen einsetzen und nach $2^1/_2$ Wochen in echten Abdominaltyphus mit positivem Bacillenbefund übergehen und schließt daraus auf eine Mischinfektion. Bemerkenswert ist nun in diesen Fällen, daß der Nachweis von Paratyphusbakterien nur immer einmal, selten öfter geführt wurde, und daß für Paratyphusbacillen spezifische Agglutinine in den seltensten Fällen und dann auch nur in mäßigem Grade auftraten. Man wird daher in solchen Fällen kaum von einer Mischinfektion sprechen können. Kutscher fordert für die Annahme einer solchen den gleichzeitigen Befund von Typhus- und Paratyphusbacillen aus dem Blut, wie er von Beckers in einem Falle erbracht worden ist. Da Paratyphusbacillen auch im Blut ganz Gesunder kreisen können, so ist dieser Nachweis kein absolut sicheres Kriterium für eine Mischinfektion im Sinne zweier verschiedener nebeneinander bestehender Krankheiten.

Dauer, Rezidive, Rekonvaleszenz.

Die Dauer der typhösen Form ist im allgemeinen kürzer als die des Typhus und hält sich für gewöhnlich innerhalb eines Zeitraumes von 2—3 Wochen. Jedoch sind auch 2 Monate und darüber sich hinziehende Fälle beobachtet worden (Lembke, Netter u. a.). Rezidive sind selten, kommen aber genau wie beim Typhus vor

(Rolly, Schottmüller). Die Rekonvaleszenz geht im allgemeinen schnell und ohne Störung vonstatten. Nachkrankheiten sind selten. Schottmüller sah einmal eine Pneumonie mit sekundärer Pneumokokkämie und einmal eine schwere Nephritis mit urämischen Erscheinungen sich entwickeln. Grae beobachtete als Nachkrankheit eine Spondylitis. Costa & Clavelin sowie Kirchgässer sahen in je einem Falle in der Rekonvaleszenz ein Empyem auftreten. Die Bildung postparatyphöser lokaler Eiterungen ist bereits erwähnt. Interessant ist, daß der für Typhus so charakteristische Ausfall des Haupthaars auch beim Paratyphus beobachtet ist (Schottmüller).

Die Dauer der akuten Form kann eine sehr verschiedene sein. Fieber, Erbrechen und Durchfall können nur 2—3 Tage anhalten, und zwar ohne daß es zu anderweitigen nachweisbaren Veränderungen der Organe kommt. Mit dem Nachlassen der Durchfälle sinkt die Temperatur zur Norm und die Rekonvaleszenz geht schnell und ohne Störung vonstatten. In anderen Fällen zieht sich die Krankheit über Wochen hin. Unregelmäßiges Fieber, leichte Durchfälle, Nierenreizung, Bronchitis beherrschen dann das Krankheitsbild. In der Gaustadter Epidemie trat in einem Falle der Tod erst am 27. Krankheitstage ein. Rückfälle kommen auch bei der akuten Form des Paratyphus vor. So beobachteten z. B. Gonzenbach & Klinger einen Fall, in welchem eine Frau, nachdem sie 14 Tage das Bett gehütet hatte, nach wenigen Tagen des Aufseins einen Rückfall bekam, der erst nach 6 Wochen vorüberging. Ebenso verschieden wie der Verlauf gestaltet sich die Rekonvaleszenz. Das häufigste länger anhaltende Symptom ist eine allgemeine Schwäche und eine Herzschwäche im besonderen. Manche Kranke erholen sich nur langsam. Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Empfindlichkeit des Darms, Anämie können die Rekonvaleszenz sehr verzögern. Die Veränderungen am Nervensystem bilden sich, ohne Spuren zu hinterlassen, zurück.

Verbreitung der Paratyphusbakterien im menschlichen Körper.

Als Eintrittspforte kommt für die Paratyphusbacillen in erster Linie der Magendarmtractus in Betracht. Wahrscheinlich können sie auch durch die Tonsillen Eingang in den Körper finden, sicherlich können sie durch die Urethra und Vagina aufgenommen werden.

Bei der typhusähnlichen Form des Paratyphus finden sich die Krankheitserreger stets im Darm und stets im Blut. Hier können sie früh, und zwar zu einer Zeit angetroffen werden, in der sie im Stuhl oder Urin noch nicht nachweisbar sind, und in der die serologischen Prüfungen noch negativ ausfallen. Im Blut können sie während des ganzen Krankheitsverlaufs kreisen. So hatten Schottmüller am 4., 10. und 15. Krankheitstage, Korte am 20., Rolly am 7. und 9., Brion & Kayser am 5., 6., 11. Krankheitstage positive Befunde bei der Untersuchung des Blutes. Mit dem Blut können sie in alle Organe gelangen und durch die Nieren mit dem Harn ausgeschieden werden, wo sie in einem gewissen Prozentsatz der Fälle angetroffen werden. Auf dem Wege der Blutbahn gelangen sie auch in die Gallenblase, die eine Prädilektionsstelle auch für die Paratyphusbacillen zu sein scheint. Hier können sie sich nach abgelaufener Krankheit lange Zeit halten, ständig erneuern und so das

betreffende Individuum zum Dauerausscheider machen. Ihr Vorkommen in Roseolen, im Erbrochenen, im Sputum, in Ulzerationen des Halses und der Nase entspricht dem septikämischen Charakter, den sie mit den Typhusbacillen gemeinsam haben.

Bei der kurzdauernden gastroenteritischen Form werden die Erreger im Blut mitunter vermißt.

In den Faeces halten sich die Erreger verhältnismäßig kurze Zeit, und zwar um so kürzere Zeit, je akuter die Erscheinungen sind und umgekehrt um so länger, je leichter der Verlauf der Krankheit ist.

Bacillenträger und Dauerausscheider.

Wie beim Typhus kommen auch beim Paratyphus Bacillenträger und Dauerausscheider in dem jetzt geläufigen Sinne der obigen Bezeichnungen vor, nämlich, daß Personen, welche mit anderen von paratyphuskranken Menschen stammende Keime aufgenommen haben, im Gegensatz zu diesen nicht erkranken, die Paratyphusbacillen gleichwohl längere Zeit ausscheiden, oder daß Personen nach Ueberstehen eines Paratyphus bei völligem Wohlbefinden diese Erreger ebenfalls jahrelang ausscheiden und gelegentlich andere Menschen infizieren. Von diesen Personen sind diejenigen zu trennen, welche gelegentlich ohne Beziehung zu Paratyphuserkrankungen durch die Nahrung des täglichen Lebens, welche avirulente Bakterien vom Charakter der Paratyphusbacillen gar nicht so selten enthält, in sich aufnehmen und ebenso schnell wieder von sich geben. Man bezeichnet diese Personen gewöhnlich als Eintagsausscheider gegenüber den Dauerausscheidern und Bacillenträgern. Zwar wollen manche Autoren (Mayer, Hilgermann, Aumann) diese Unterscheidung nicht gelten lassen, indem sie auch die sogenannten Eintagsausscheider auf endemische Krankheitsherde zurückgeführt wissen wollen und daher in ihnen echte Bacillenträger im Sinne der Typhusbacillenträger erblicken.

Die Ursache der monate- oder jahrelang dauernden Ausscheidung von Paratyphusbacillen dürfte wie beim Typhus in einer chronischen Affektion der Gallenblase zu suchen sein, wo sie sich ständig erneuern und von wo aus sie in die Außenwelt gelangen. Nach Schottmüller sind die chronischen Bacillenträger hauptsächlich Patienten mit einer Infektion der Harnwege, in denen sich die Erreger lange Zeit halten und in reicher Menge fortpflanzen können, auch wenn die betreffenden Menschen seit Jahr und Tag Krankheitserscheinungen nicht mehr darbieten.

Ueber die Häufigkeit und Gefährlichkeit dieser Personen liegen bisher wenig Angaben und Beobachtungen vor.

In der bakteriologischen Untersuchungsanstelt Saarbrücken wurden in den Jahren 1906—1908 3 Dauerausscheider und 7 Bacillenträger, teils in der Umgebung von Einzelfällen (3), teils bei einer Nahrungsmittelepidemie (4) gefunden. Von diesen zuletzt genannten 4 Personen blieb keiner Dauerausscheider, während sich bei den übrigen 6 Personen die Erreger fast bei jeder Untersuchung nachweisen ließen. Es handelte sich in allen 6 Fällen um weibliche Personen. Im ganzen Typhusbekämpfungsgebiet wurden in der Zeit von 1904 bis 1908 72 Paratyphusbacillenträger festgestellt. Von diesen schieden 65 die Bakterien vorübergehend aus. Unter diesen

temporären Trägern fanden sich mehr männliche (36) als weibliche (29) Personen (Fornet). Die Seltenheit der Dauerausscheider nach akuten Nahrungsmittelvergiftungen wird von fast allen Autoren betont. Daß aber auch hier Ausnahmen vorkommen können, beweist der Fall K. Mayers, bei dem eine kontinuierliche Ausscheidung 3 Jahre nach akuter Fleischvergiftung anhielt. Kayser ermittelte bei seinen epidemiologischen Forschungen über die Typhusausbreitung in Straßburg neben 7 Dauerausscheidern von Typhusbacillen nur einen Dauerausscheider von Paratyphus-B-Bacillen. Unter 194 im Regierungsbezirk Koblenz von Hilgermann ermittelten Paratyphuskranken wurden 7 festgestellt, welche über 10 Wochen lang in der Rekonvaleszenz dauernd die Krankheitskeime ausschieden und welche bei den fortlaufenden Untersuchungen der nächsten Jahre stets positive Ergebnisse lieferten.

Hilgermann beschreibt mehrere Gruppen- und Einzelerkrankungen, bei denen die Uebertragung durch Dauerausscheider hervorgerufen worden ist. So wurde von einem 10-jährigen Mädchen, welches nach überstandenem Paratyphus Dauerausscheiderin geworden war, ein 15-jähriges Mädchen infiziert, welches viel mit ihr verkehrte. In einer von Paratyphus freien Ortschaft erkrankte ein 27-jähriges Mädchen an Paratyphus. Als ätiologisches Moment ließ sich nur ermitteln, daß 3 Wochen vorher ihre Schwester, welche das Jahr vorher Paratyphus überstanden hatte, 2 Tage auf Besuch bei ihr gewesen war. In einem Kloster (Reg.-Bez. Minden) erkrankten innerhalb 8 Tagen 5 Nonnen an Paratyphus. Die Infektion war wahrscheinlich durch die Mutter des im Kloster amtierenden Kaplans erfolgt, die auswärts an Paratyphus erkrankt und nach der Genesung in das Haus ihres Sohnes zurückgekehrt war. In einem anderen Falle wurde eine Kinderfrau als Bacillenträgerin ermittelt, nachdem ein kleines Kind, das sie zu warten hatte, an Paratyphus erkrankt war (Prigge & Sachs-Müke). Sacquepée & Bellot führen eine Gruppenerkrankung an Paratyphus, die im Juni 1909 in einer kleinen Garnison Frankreichs auftrat und unter 250 Köpfen 19 Personen betraf, auf einen Dauerausscheider zurück. Anfangs Juni war ein Küchenjunge unter dem Zeichen des Paratyphus erkrankt. Nachträglich — am 22. August — wurde er als Ausscheider von Paratyphusbacillen ermittelt, woraus allerdings nicht folgt, daß er sie auch Anfang Juni ausgeschieden hat.

Im Bürgerspital zu Köln infizierte sich eine Krankenschwester bei der Pflege einer Frau mit fieberhaftem Abortus. Diese Frau hatte 3 Jahre zuvor eine typhöse Erkrankung durchgemacht und schied noch Paratyphusbacillen aus.

Schottmüller sah häufig auf seiner Krankenhausabteilung Paratyphusbacillenwirte, ohne daß durch diese nosokomiale Infektionen verursacht wären. Er beobachtet seit 3 Jahren eine Frau, welche nach einer Gastroenteritis paratyphosa ständig unzählige Bakterien der genannten Art in ihren Harnwegen beherbergt und ausscheidet, ohne daß jemals eine paratyphöse Erkrankung bei anderen Personen desselben Hauses konstatiert werden konnte.

Prigge & Sachs-Müke berichten über zwei Beobachtungen, aus denen hervorgehen soll, daß Paratyphusbacillenträger nicht nur für ihre Umgebung eine Gefahr bilden, sondern daß sie selbst an einer Autoinfektion erkranken können. Die erwähnte Kinderfrau erkrankte,

nachdem sie 2 Jahre lang — wahrscheinlich noch länger — Paratyphusbacillen ausgeschieden hatte, an einer Bronchitis mit Temperatursteigerungen bis zu 39,3° und mit positivem Befund von Paratyphusbacillen im Auswurf. Die Autoren sprechen diesen Fall als einen atypischen, durch Autoinfektion einer Bacillenträgerin verursachten Paratyphus an, während es wohl näher liegen dürfte, ihn als fieberhafte Bronchitis mit sekundärem Befund von Paratyphusbacillen im Sputum aufzufassen. Bei einer anderen Person, welche gelegentlich einer Nahrungsmittelepidemie, ohne krank zu werden, Paratyphusbacillen aufgenommen und eine Zeitlang mit den Faeces ausgeschieden hatte, bei der aber dann 3 Monate lang Bacillen nicht mehr nachgewiesen werden konnten, trat $1^1/_2$ Jahr nach der ersten positiven Untersuchung das klinische Bild eines schweren Paratyphus auf, mit positivem Befund der Bakterien im Stuhl und Urin während der ganzen Dauer der Krankheit und mit stark positiver Widalscher Reaktion. Nach Ueberstehen der Krankheit schied die Patientin weiter Paratyphusbacillen aus.

Zur Erkennung von Paratyphusbacillen-Ausscheidern soll der opsonische Index ein wertvolles Hilfsmittel sein (Gaehtgens, Hamilton), indem bei Nichtkeimträgern kein abweichender Index gefunden wird, während bei den Dauerausscheidern noch nach Jahren eine Erhöhung des Index beobachtet wird. Die Widalsche Reaktion und die Mandelbaumsche Fadenreaktion soll dagegen für diese Zwecke nur einen sehr beschränkten Wert haben.

Die bakteriologische und serologische Diagnostik.

Das Züchtungsverfahren.

Für die schnelle Feststellung der spezifischen Bakterien aus den Ausscheidungen — Stuhl, Urin, Erbrechen, Auswurf, Eiter — oder im Körper — Blut — eines verdächtigen Kranken ist das Züchtungsverfahren auf elektivem Wege unerläßlich. Es können dafür alle im Kapitel über den Erreger des Paratyphus aufgeführten gefärbten Agarnährböden in Betracht kommen. Wir haben die besten Resultate mit der gleichzeitigen Verwendung des Löfflerschen Malachitgrünagars, der Drigalskischen Blauplatte und des Endoschen Nährbodens gehabt.

Mit Vorteil wird von dem Abschwemmungsverfahren, wie es von Lentz & Tietz in die Bakteriologie eingeführt ist, Gebrauch gemacht. Mayer empfiehlt dabei die Abschwemmung der Malachitgrünplatte 5 Minuten stehen zu lassen und ohne Schütteln der Schale aus der Flüssigkeit 1 Normalöse auf 3 Lackmusmilchzuckeragarplatten oder Endoplatten auszustreichen. Die ungeschüttelte Abschwemmung war jedesmal reiner als die nach Hin- und Herschwenken der Platten gewonnene.

Im Stuhl werden die Erreger auf der Höhe der Krankheit regelmäßig angetroffen. Im Beginn der Krankheit versagen Stuhluntersuchungen, wenn die typhöse Form vorliegt, während bei der gastroenteritischen Form die Bakterien meist in so großer Zahl ausgeschieden werden, daß ihr Nachweis auch im Anfang der Krankheit leicht gelingt. Mit dem Ablauf der Erkrankungen nehmen die positiven Bakterienbefunde in den Stuhlgängen ab. Jacobitz & Kayser wollen beobachtet haben, daß, je leichter der Krankheitsverlauf ist,

desto länger die Erreger im Stuhl zu finden sind. Im Urin kommen Paratyphusbakterien anscheinend seltener vor als Typhusbacillen beim Typhus, was mit der beim Paratyphus selteneren Nierenschädigung im Zusammenhang stehen dürfte.

Umgekehrt sind im Gegensatz zum Typhus im erbrochenen Mageninhalt die Erreger des Paratyphus häufiger nachgewiesen worden. Auch das ist nicht verwunderlich, da der Paratyphus eine akute Gastritis auslösen kann.

Im Sputum finden sie sich beim Vorhandensein sekundärer Veränderungen der Atmungswerkzeuge, desgleichen im Eiter gleichzeitig bestehender oder hinterher auftretender Eiterungen (Haut, Muskel, Lymphdrüsen, Gelenk- und Knocheneiterungen usw.).

In allen diesen Fällen führt das Züchtungsverfahren durch Ausstriche des Materials auf elektive Nährböden am schnellsten zum Ziel.

Die Züchtung der Bakterien aus dem Blut kann schon zu einer Zeit positive Resultate ergeben, in der Stuhl- und Urinuntersuchungen und die serologischen Prüfungen noch negativ ausfallen. Es empfiehlt sich daher stets Blutkulturen anzulegen. Je größer die Blutmenge ist, die man zur Untersuchung erhält, um so größer ist Aussicht auf Erfolg. Es ist daher zweckmäßig, 10—20 ccm Blut aus der Vena mediana mittels steriler Spritze zu entnehmen.

Die Widalsche Reaktion.

Das Verhalten der Gruber-Widalschen Reaktion beim typhusähnlichen Paratyphus entspricht dem beim Typhus, d. h. das Agglutinationsvermögen des Blutserums Paratyphuskranker bildet sich erst allmählich im Laufe der Krankheit aus, so daß die Zahl der positiven Reaktionen im Anfang gering ist, mit der Dauer der Krankheit aber wächst. In der dritten Woche beträgt der Prozentsatz der positiven Reaktionen meist 90—95 Proz. Für die Frühdiagnose kommt also die Gruber-Widalsche Reaktion nicht in Betracht. Hilgermann behauptet zwar, daß die Verwendung seiner Paratyphusmischbouillon (siehe Diagnostik) es ermöglicht, die Widalsche Reaktion zu einem fast spezifischen Reagens auszugestalten und auch bereits in der ersten Erkrankungswoche negative Reaktionen auszuschalten, verfügt aber selbst über 17 Fälle mit negativem Widal. Die Frage, ob auch beim typhusähnlichen Paratyphus Fälle vorkommen, in denen die Reaktion dauernd negativ bleibt, ist noch nicht genügend eruiert. Fälle, in denen an einzelnen Tagen die Reaktion negativ gefunden worden ist, sind mehrfach publiziert. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß sie nicht an anderen Tagen eine positive Reaktion gezeigt haben würden. Hilgermann hat, wie bereits erwähnt ist, unter 194 Paratyphen innerhalb von 4 Jahren 17 Fälle gehabt, in welchen die Widalsche Reaktion bei klinischem Bilde des Paratyphus negativ war, und nie in den Faeces Paratyphus-B-Bacillen nachgewiesen wurden. Von diesen 17 Fällen waren 11 unter dem Bilde eines Paratyphus in der Umgebung von bereits paratyphuskranken Personen erkrankt. Leider ist nicht angegeben, zu welcher Zeit und wie oft die Reaktion angestellt ist, wahrscheinlich nur einmal, so daß die Möglichkeit einer späteren positiven Reaktion nicht auszuschließen ist. Das Agglutinationsvermögen der Paratyphuskrankensera verschwindet im Vergleich zum Typhus ziemlich schnell. Konrich sah es in seinen Fällen bereits am Ende der 6. Woche bis zur

Zweifelsgrenze sinken. Vom Typhus wissen wir umgekehrt, daß die Gruber-Widalsche Reaktion oft jahrelang in beträchtlicher Höhe bestehen bleiben kann. Ein Parallelismus zwischen Schwere der Erkrankung und Höhe der Agglutinationswerte wird von einigen Autoren behauptet, von anderen bestritten. Positiver Widal beim Fehlen einer Paratyphusinfektion ist mehrfach beschrieben worden. Vor allen Dingen agglutiniert das Blutserum Ikterischer Paratyphusbacillen oft ziemlich hoch hinauf. Diese Erscheinung dürfte aber nicht die Wirkung der im Blut kreisenden Gallenbestandteile sein, sondern die Folge einer Infektion der Gallenwege, welche dem Icterus zugrunde zu liegen pflegt. Es würde sich dann also bei dem Phänomen um eine Mitagglutination handeln.

Eine Mitagglutinierung der Paratyphuspatientensera wird hauptsächlich Typhusbacillen gegenüber beobachtet, jedoch lange nicht so oft und so stark wie im umgekehrten Falle, in dem Sera von Typhuskranken eine Mitagglutination von Paratyphusbacillen bewirken. Die Angaben über die Häufigkeit der Mitbeeinflussung von Typhusbacillen durch Paratyphuskrankensera und der Paratyphusbacillen durch Typhuspatientensera sind sehr verschieden, teilweise sogar widersprechend. Von einer Wiedergabe der einzelnen Ergebnisse kann um so eher Abstand genommen werden, als die Angaben älteren Datums zum Teil auf einer nicht fehlerfreien Technik beruhen. Von manchen Autoren ist eine genaue Grenzbestimmung der Serumwirkung des Agglutinationstiters unterlassen worden, worauf Korte & Sternberg zuerst aufmerksam gemacht haben. Diese ist aber unbedingt nötig, wenn man ein Urteil über die Hauptagglutinine eines Serums gewinnen will. Alle unter diesen Vorsichtsmaßregeln angestellten Untersuchungen jüngeren Datums haben zu dem gemeinsamen Ergebnis geführt, daß in der überwiegenden Zahl der Fälle das Resultat eindeutig ausfällt, daß paradoxe Erscheinungen zu den Ausnahmen gehören.

Die Mandelbaumsche Fadenreaktion hat sich nach den bisher vorliegenden Prüfungsergebnissen auch beim Paratyphus als brauchbar erwiesen. Kessler konnte in 10 Fällen zwischen Typhus und Paratyphus mittels dieser Probe entscheiden, jedoch ließen sich die Grenzwerte durch die Widalsche Reaktion genauer feststellen. Nach Dennemark ist die Widalsche Reaktion der Fadenreaktion überlegen.

Die Meiostagminreaktion, welche nach Vigano für Typhus und Paratyphus insofern spezifisch wirkt, als Typhussera, welche keine Agglutinine für Paratyphusbacillen enthalten, spezifische Meiostagmine nur gegen Typhusbacillenextrakt und nicht gegen Antigene der Paratyphusbacillen und umgekehrt besitzen, dürfte für die Diagnostik des Paratyphus nicht in Betracht kommen, da wir in dem Züchtungsverfahren und der Widalschen Reaktion einfache und sichere Methoden besitzen. Das gleiche gilt von allen folgenden serologischen Methoden.

Prüfung auf Bakteriolysine.

Weder die Prüfung der Bakterizidie der Sera mittels des Pfeifferschen Versuchs noch der Nachweis der bakteriziden Substanzen in vitro, der von Stern & Korte als diagnostisches Hilfsmittel empfohlen ist, haben eine praktische klinisch-diagnostische

Bedeutung erlangt. Diese Methoden könnten vielleicht einmal zur retrospektiven Diagnose, um über die Ausbreitung einer Paratyphusepidemie Aufschluß zu erhalten, Verwendung finden und dann gute Dienste leisten, wenn es wegen des akuten Verlaufs der Epidemie noch nicht zur Bildung von Agglutininen gekommen ist, da diese in dem Krankenserum später als bakterizide Substanzen aufzutreten pflegen.

In einem klassischen Falle mit wohlausgebildeten Symptomen des Typhus, bei dem am 10. und 12. Tag die Agglutination und Blutzüchtung kein Resultat gegeben hatten, bei dem die Wiederholung der Widalschen Reaktion und fortgesetzte Stuhluntersuchungen negativ ausfielen, konnten Brion & Kayser mit Hilfe des Pfeifferschen Versuchs die Diagnose Paratyphus stellen.

Die Komplementbindung.

Citron hat zuerst im Laboratorium an künstlich mit Paratyphusbacillen infizierten Tieren und Bakterienextrakten die Brauchbarkeit der Komplementablenkungsmethode für die Paratyphusdiagnostik festgestellt. Leuchs hat dann an klinischen Fällen diese Methode auf ihre Brauchbarkeit geprüft. Zupnik, Spät, Zlatogoroff, Altmann sahen bei Paratyphus B die komplementbindenden Stoffe früher auftreten als die agglutinierenden.

Präzipitation.

Da die Präzipitation bei Bakterienextrakten nicht mehr leistet wie die Agglutination, ihre Ausführung außerdem mühsamer und schwieriger ist, so kommt auch diese Reaktion für die Praxis kaum in Betracht. Daß sie in fraglichen Fällen einmal gute Dienste leisten kann, illustriert ein von Aumann publizierter Fall einer Massenerkrankung, in welcher die isolierten Erreger zunächst von einem spezifischen Serum nicht agglutiniert wurden, während die Präzipitation mit diesem Serum und dem Schüttelextrakt der Bakterienart ein einwandfreies Resultat ergab. Nach Trautmanns Erfahrung ist sie bei sorgsam hergestellten Reagentien ihrer stets so einwandfreien Bilder wegen für Bakterienextrakte der Komplementbindung vorzuziehen.

Opsonine und Bakteriotropine.

Die Opsonine sind von Much zur Unterscheidung von Typhus und Paratyphus mit Erfolg verwendet.

Der Ophthalmoreaktion nach Chantemesse kommt eine praktische Bedeutung für die Paratyphusdiagnose nicht zu.

Ueber Hautreaktion bei Impfung mit abgetöteten Paratyphusbacillen hat Linck berichtet. Seine Resultate sind aber nicht einheitlich ausgefallen und daher vorläufig weder im positiven noch im negativen Sinne zu verwerten.

Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe im gesunden Tier, in der Außenwelt, im gesunden Menschen.

Die Ubiquitätsfrage.

Die zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre auf dem Gebiete der infektiösen Darmbakterien haben gelehrt, daß Mikroorganismen

von der Art der Paratyphus- und Gärtnerbakterien im Körper **gesunder Tiere**, namentlich auch der Schlachttiere, und in der **Außenwelt**, besonders in den Produkten der Schlachttiere, und auch in dem **gesunden menschlichen** Körper, in welchen sie wahrscheinlich mit diesen Produkten Eingang finden, ein **saprophytisches** Dasein führen.

Den Ausgangspunkt dieser erst in den letzten Jahren in verschiedenen Instituten angestellten Untersuchungen über die Verbreitung der Bakterien in der Außenwelt bildeten unsere Forschungen über die Aetiologie der Schweinepest. Wie bereits erwähnt ist, konnten wir im Verein mit Xylander & Bohtz auf Grund von systematisch durchgeführten Massenuntersuchungen den Nachweis erbringen, daß der bisher als Erreger der Schweinepest angesprochene Schweinepest- oder Hogcholerabacillus ein Bewohner des normalen Schweines ist, daß Bakterien von seinem Charakter auf Schlachtprodukten und im gesunden menschlichen Körper vorkommen, daß sie bei der Entstehung der Kälberruhr eine Rolle spielen und konnten ferner die Vermutung aussprechen, daß sie sich im gesunden Körper anderer Tiere finden und wahrscheinlich auch in Wasseranlagen gelangen und dort nachzuweisen sein würden.

Was wir vermuteten, ist zunächst durch eigene Untersuchungen sichergestellt, dann sehr bald von anderer Seite bestätigt und erweitert worden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der verschiedenen Autoren sind sehr verschieden ausgefallen. Daran mag die Art der angewandten Technik und Methodik, die Jahreszeit, die Tierart und die Gegend, in der die Untersuchungen ausgeführt wurden, Schuld haben. Zahlreiche Autoren haben bei ihren Untersuchungen völlig negative Resultate gehabt und stellen daher eine weitere Verbreitung der Bakterien in der Natur, ihre Ubiquität, ihr saprophytisches Vorkommen, in Abrede. Für diese Frage haben aber nur positive Befunde, wie sie von einer Reihe Autoren in verschiedenen Gegenden erhoben sind, Wert, während negative nicht viel beweisen. Wir haben immer betont, daß man die Mikroorganismen in der Außenwelt nur immer in spärlicher Anzahl antrifft, und Conradi hat sich zu ihrem Nachweis eines besonderen Anreicherungsmittels bedient. Wenn also die Untersuchung des tausendmillionsten Teils der Faeces eines gesunden Menschen, einer Wasser-, Wurst- oder Milchprobe negativ ausfällt, so schließt das Ergebnis nicht aus, daß die betreffenden Objekte doch Träger der fraglichen Mikroorganismen sind.

Dafür, daß die in Frage stehenden Mikroorganismen im gesunden Tierkörper saprophytisch vegetieren, spricht außer den von einigen Autoren erhobenen positiven Befunden die Genese der Fleischvergiftungen. Bei dieser handelt es sich fast immer um sporadische Erkrankungen der Schlachttiere, und zwar septikämischen Charakters, von dem man annehmen muß, daß er sekundär durch die im Körper schlummernden, auf Grund irgendeiner primären Schädigung des Tierkörpers virulent gewordenen Bakterien hervorgerufen ist. Ein klassisches Beispiel hierfür liefert die von Rimpau beschriebene Fleischvergiftungsepidemie in St. Johann und die in Kiel und Rendsburg aufgetretene Massenerkrankung (s. o.). Im ersteren Falle war das Fleisch eines wegen Blasenruptur notgeschlachteten Ochsen, im zweiten Falle das Fleisch eines wegen Beckenbruchs notgeschlachteten

Pferdes Ursache der Vergiftungen. In beiden Fällen hatten Gärtnerbakterien intravital das Fleisch als sekundäre Sepsiserreger, die mit den primären Krankheiten nichts zu tun hatten, durchsetzt. Es ist doch kaum etwas anderes anzunehmen, als daß sie sich im Innern der vorher gesunden Tiere fanden und erst virulent wurden, nachdem die Widerstandsfähigkeit des Tierkörpers infolge der Verletzungen gebrochen war.

Die Gegner der Ansicht einer Ubiquität der in Rede stehenden Mikroorganismen nehmen auf Grund ihrer eigenen Befunde von paratyphusähnlichen Bakterien an, daß es sich bei den angeblichen positiven Befunden von Bakterien der Paratyphusgruppe in der Außenwelt nur um paratyphusähnliche Bakterien gehandelt hat, eine Annahme, die durch nichts gerechtfertigt ist. Wir haben in unseren ersten Arbeiten über diesen Gegenstand auf das Vorkommen einer großen Anzahl von Varietäten der Bakterien der Paratyphusgruppe in der Außenwelt aufmerksam gemacht (siehe Kapitel über Varietäten), und haben nur diejenigen als zu ihr gehörig gerechnet, die in **allen** bis dahin bekannten charakteristischen Merkmalen mit ihnen übereinstimmten, wir haben selbst diejenigen ausgeschaltet, die alle sonstigen Merkmale hatten, aber nicht vom spezifischen Serum agglutiniert wurden, und sind wahrscheinlich in unserer Vorsicht zu weit gegangen, nachdem die Forschungen der letzten Jahre gezeigt haben, daß den in Rede stehenden Mikroorganismen eine große Variationsbreite zukommt.

A. Ueber das Vorkommen im gesunden Tier.

Die meisten Untersuchungen der verschiedenen Autoren beziehen sich auf den Darminhalt und das Fleisch nebst Organen frisch geschlachteter Tiere. Wir verweisen in dieser Beziehung auf die Originalarbeiten und begnügen uns mit einer Nennung der Autoren und summarischen Zusammenfassung der Ergebnisse.

Schweine.

Positive Ergebnisse hatten bei Untersuchung des Darminhalts Uhlenhuth, Hübener, Xylander & Bohtz, Grabert, Seiffert, Eckert, Aumann, Schmidt, Trautmann, König, Horn, Sobernheim & Seligmann, Bierotte & Machida, Amako, Velzen (Holland), Gardenghi (Italien), Morgan & Marshall, Statham (England), Dorset (Amerika). Im Fleisch und in den Organen wurden Bakterien der Paratyphusgruppe gefunden von Conradi, Sobernheim & Seligmann. Im Blut und in der Galle gesunder Schweine konnte sie Rommeler nicht nachweisen.

Rinder.

Bei der Untersuchung des Darminhalts hatten positive Befunde nur Morgan, Eckert und Poels, letzterer fand die als Pseudocolibacillen bezeichneten Mikroorganismen auch im Vestibulum der Kühe. Negative Resultate hatten Titze & Weichel, Sobernheim & Seligmann, Aumann. Horn & Huber haben eine Reihe paratyphusähnlicher Bakterien aus normalem Rinderdarm isoliert, von denen einige alle Merkmale der echten Paratyphusbacillen zeigten, nur

wurden sie wenig hoch agglutiniert. Im Fleisch frisch geschlachteter Rinder wurden sie nur von Conradi (?) und Cao in Italien gefunden.

Kälber.

In den Faeces gesunder Kälber wurden sie nur von Uhlenhuth & Hübener sowie von Morgan nachgewiesen. Titze & Weichel sowie Aumann fanden bei ihren Untersuchungen keine Stämme der Paratyphusgruppe.

Hammel.

Im Darminhalt vom Hammel haben Morgan und Andrejew Bakterien nachgewiesen, die wegen ihrer Abweichungen in einigen Punkten nicht zur Paratyphusgruppe zu rechnen sein dürften. Alle übrigen Untersucher hatten negative Resultate.

Ziegen.

Bei Ziegen sind bisher die in Rede stehenden Bakterien nicht gefunden.

Pferde.

Titze & Weichel fanden einmal bei einem Pferde Bakterien vom Paratyphuscharakter. Alle anderen Untersuchungen waren negativ. Huber hat eine Reihe von Stämmen isoliert, die der Paratyphusgruppe nahestehen, aber wegen ihrer Abweichung in wichtigen Merkmalen nicht zu ihr gerechnet werden können.

Hunde.

Titze & Weichel untersuchten die Faeces von 16 Hunden ohne Erfolg. Klimenko konnte als gelegentlichen Befund Paratyphusbacillen in der Leber eines Hundes feststellen. Vallet & Rimbaud fanden in den Faeces von Hunden neben einer Reihe intermediärer Bacillen auch solche, welche den Paratyphus-B-Bacillen völlig glichen. Damit dürfte sich der Befund von Bakterien der Hogcholeragruppe, den v. Wunschheim bei zahlreichen Fällen von Hundestaupe erhob, und die Sekundärinfektion eines tollwutkranken Hundes mit Paratyphusbacillen, die Ruediger beobachtete und den Tod des Tieres zur Folge hatte, erklären.

Kaninchen.

In den Faeces gesunder Kaninchen hat Morgan Bakterien der Paratyphusgruppe nachgewiesen.

Meerschweinchen.

Positive Ergebnisse hatten Morgan, Smallmann. Letzterer traf sie öfter in Milz und Herzblut von Meerschweinchen, die mit abgetöteten Typhusbacillen oder Typhusbacillenextrakt geimpft waren.

Ratten.

Trautmann konnte bei 50 Proz. der Hamburger Sielratten normalerweise Paratyphuskeime im Innern annehmen und durch An-

reicherung von Milz oder Mesenterialdrüsen die vereinzelten Residualkeime unmittelbar in den Organen gesund erscheinender Tiere nachweisen.

Uhlenhuth & Schern trafen bei normalen zahmen Ratten in der Milz oft Gärtnerbacillen an und beobachteten, daß mit Rattensarkomen intraperitoneal geimpfte Ratten seuchenhaft an Gärtnerenteritis erkrankten (Uhlenhuth & Haendel).

Mäuse.

Bei Laboratoriumsversuchen mit Mäusen sind mehrfach Paratyphusbacillen im Mäusekörper gefunden worden, ohne daß diese Erreger zum Experimentieren benützt waren, woraus mit Recht auf ein saprophytisches Vorkommen dieser Mikroorganismen bei Mäusen geschlossen werden konnte. So fand Rothe bei einer mit Pneumokokken geimpften Maus, Kutscher bei zwei mit Pferdemist geimpften Mäusen im Blut und in den Organen Paratyphusbacillen.

Nach Zwick lieferten von 177 Mäusen, deren Kot systematisch auf die Anwesenheit der in Frage kommenden Bakterien untersucht wurde, 28 einen positiven Befund. Heuser fand bei der Untersuchung einer größeren Anzahl von gesunden Ratten und Mäusen bei ca. 10 Proz. der Mäuse den Paratyphus-B-Bacillus. Schon äußere Einflüsse waren imstande, bei solchen Tieren, die die betreffenden Bacillen im Darm beherbergten, Enteritiden entstehen zu lassen, an denen die Tiere zugrunde gingen. So begünstigte unter anderem schon die Darreichung von eiweißhaltiger Nahrung — es bedurfte nicht der Darreichung gesalzenen oder geräucherten Fleisches — die Entstehung einer tödlich endenden Enteritis. Das Merkwürdigste aber war, daß, wenn einmal ein Tier an Enteritis erkrankte, nun nach und nach der ganze Bestand der Infektion erlag. Diese Befunde sind dann weiter bestätigt durch Schellhorn, welcher bei einer größeren Zahl mit keimfreiem Fleisch gefütterter Mäuse Paratyphusbacillen im Darm und in der Leber fand, sowie von Berg, der sie im Darminhalt gesunder, nicht gefütterter Tiere nachwies.

Gänse.

Heuser fand in dem Darminhalt von 6 Gänsen bei 5 Tieren Bakterien der Paratyphusgruppe. Titze & Weichel sowie Sobernheim & Seligmann hatten negative Resultate.

Hühner, Tauben, Sperlinge, Kanarienvögel.

Die Untersuchungen sind bisher ohne Erfolg gewesen.

Auch in den anderen Ländern hat man Beobachtungen gemacht, welche auf eine Verbreitung der in Frage kommenden Bakterien in der Natur schließen lassen (Statham, Rocchi).

B. In der Außenwelt (Wasser, Milch, Schlachtprodukte).

Wasser.

Wir hatten bereits in unserer ersten Arbeit über das Wesen der Schweinepest auf die Bedeutung der Feststellung der saprophytischen Existenz der in Frage stehenden Mikroorganismen in dem Körper gesunder Tiere für die epidemiologische Erforschung des Paratyphus

hingewiesen und die Möglichkeit und Leichtigkeit betont, mit der diese Mikroorganismen in Brunnen und andere Trinkwasseranlagen gelangen können und unabhängig von Paratyphuskranken dort gefunden werden können und gefunden werden müssen.

Von Sternberg und von Forster waren bereits aus Wasser, das nachweisbar mit Abgängen von Paratyphuskranken nicht infiziert war, Paratyphusbacillen gezüchtet worden. In dem Forsterschen Falle handelt es sich um die Wasserleitung einer Gemeinde im Oberelsaß, der außer den Quellzuflüssen versuchsweise das Wasser eines Baches zugeführt war, der oberhalb des Ortes menschliche und tierische Abgänge allerlei Art aufnahm. Infolge einer in dem Orte ausgebrochenen Typhusepidemie wurde das Wasser untersucht, in welchem einmal bei drei Untersuchungen Paratyphusbacillen nachgewiesen wurden. Die Typhusepidemie stand mit der Wasserversorgung in keinem ursächlichen Zusammenhang. Ueber einen ganz ähnlichen Fall berichtet Gäthgens. Es handelte sich um eine Typhuserkrankung, deren Ursache auf den Genuß des Wassers eines von den Kranken früher benutzten Brunnens zurückgeführt wurde. Bei der Untersuchung des im übrigen einwandfreien Wassers wurden einmal Paratyphusbakterien gefunden.

Pachnio & Schuster fanden sie einmal in dem Wasser eines Brunnens, der zu einem Typhushause gehörte, Bréckle in der Trinkwasserleitung zu Reutlingen, die im Verdacht stand, eine Typhusepidemie verursacht zu haben. Georg Mayer gewann sie in Reinkultur aus einer Quelle, Gram aus einem Dorfteich, May aus dem Trinkwasser der Stadt Johannisburg (Transvaal).

Daß Paratyphusbakterien häufiger im Wasser zu finden sind, geht aus den Untersuchungen hervor, die Conradi & Rommeler angestellt haben. Conradi fand unter 151 Eisproben, die an sieben verschiedenen Tagen innerhalb der Zeit vom 31. Dez. 1908 bis 30. April 1909 untersucht wurden und einen nicht verseuchten Flußlauf entstammten, 18mal Paratyphusbacillen. Rommeler konnte im Transporteis der Seefische unter 12 verschiedenen Fischsendungen 4mal Paratyphusbacillen feststellen.

Demgegenüber muß hervorgehoben werden, daß Trautmann, Fromme und Aumann bei der Untersuchung von über 200 Proben Elbwasser in Hamburg negative Ergebnisse gehabt haben. Diese negativen Befunde geben nach Aumann eine Erklärung dafür, daß bisher Paratyphuserkrankungen nach Genuß von frischem Gemüse im Hamburger Staatsgebiet noch nie sicher nachgewiesen werden konnten, obwohl die Gewohnheit besteht, Gemüse durch Bespritzen mit Elbwasser während des Schiffstransportes frisch zu erhalten. Die Untersuchung von 100 Eisproben, von denen 75 bei der Konservierung von Fischen Verwendung gefunden hatten, fiel ebenfalls negativ aus.

Schlachtprodukte.

Nachdem festgestellt war, daß Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe gar nicht so selten im Körper gesunder Tiere vorkommen, lag es nahe, eine Uebertragung dieser Bakterien auf Schlachtprodukte anzunehmen und demgemäß in diesen Nahrungsmitteln nach ihnen zu suchen. Eine Infizierung der Schlachtprodukte ist auf verschiedene Weise möglich. Einmal können die Bakterien primär in dem frischen vom Schlachttier stammenden Material vor-

handen sein — was wahrscheinlich selten der Fall sein dürfte — oder sie können zweitens bei der Zubereitung oder drittens bei der Aufbewahrung in die Produkte gelangen. So konnten wir unter 100 Proben von Würsten, deren Genuß nachweisbar zu keinen Gesundheitsschädigungen geführt hatte, 6mal Keime der Paratyphusgruppe nachweisen, die mit dieser sogar die Eigenschaft der Bildung hitzebeständiger Gifte teilten. Gleichzeitig hatte Rimpau in einer einwandfreien Leberwurst Bakterien der Paratyphusgruppe gefunden.

Diese Befunde sind weiter bestätigt worden. Rommeler fand diese Keime unter 50 Wurstproben 8mal, unter 8 Hackfleischproben 5mal, Buthmann unter 100 Wurstproben 5mal, Komma unter 102 Wurst- und Fleischproben 30mal, Glaser in Wien unter zahlreichen Proben 4mal, Sobernheim & Seligmann unter 40 Proben von Spickgänsen 4mal, Aumann unter 80 Wurstproben 2mal.

Conradi & Rommeler reicherten die Keime der Schlachtprodukte an, indem sie Proben mit Succus Caricae Papayae versetzten und 2 Tage bei 37⁰ hielten.

Die Untersuchungen von Mühlens, Dahm & Fürst, welche weiße Mäuse mit ungekochten oder geräucherten Fleischwaren fütterten und 50 Proz. der gefütterten Tiere an einer Allgemeininfektion mit Gärtner- und Paratyphusbacillen eingehen sahen, sind nicht beweiskräftig, da die Versuchstiere Träger der beiden Bakterienarten sind, die nach primärer Schädigung des Darms infolge fortgesetzter Fleischnahrung oder anderer Einwirkungen ihre Rolle als harmlose Darmbewohner aufgeben, als Sepsiserreger in das Körperinnere eindringen und so eine Nahrungsmittelinfektion vortäuschen können. Holth und Zwick haben durch den Mäusefütterungsversuch Enteritisbakterien nicht nachweisen können.

Daß in zerlegtem und zubereitetem Fleisch (Würsten) Keime der Paratyphus- und Gärtnergruppe sich vorfinden, und daß diese Nahrungsmittel ohne Auslösung krankhafter Erscheinungen genossen werden, kann als eine feststehende Tatsache angesehen werden. Hervorgehoben muß werden, daß sie meist nur spärlich vorhanden sind und daher sich leicht dem Nachweis entziehen können.

Dementsprechend haben auch verschiedene Autoren bei ihren Untersuchungen keine positiven Befunde gehabt, z. B. Trautmann, Mühlens, Dahm & Fürst, Amako, Bierotte & Machida, Aumann und Zweifel.

Milch.

Das Vorkommen der Bakterien bei gesunden und kranken Kühen und Kälbern macht es durchaus erklärlich, daß Bakterien der beiden Gruppen in die Milch gelangen und dort angetroffen werden können. Die Befunde von Klein, der bei der Prüfung von 39 aus verschiedenen Farmen stammenden Milchproben, die er Meerschweinchen injizierte, in den nach der Injektion in der Milz und Leber aufgetretenen nekrotischen Herden 9mal den Bac. enteritidis nachweisen konnte, sind schon erwähnt. Sie sind nicht ganz einwandsfrei, da normalerweise im Meerschweinchen Bakterien derselben Art vorkommen. Nachdem Uhlenhuth & Hübener 100 Proben von Handelsmilch vergeblich auf die in Rede stehenden Keime untersucht hatten, hat sie Hübener unter 70 Proben in 10 Proz. nachgewiesen. Dabei

muß an die Möglichkeit der Verunreinigung der Milch durch paratyphusbacillenhaltiges Wasser gedacht werden. Georg Mayer hat die Keime ebenfalls in Milchproben nachweisen können. Aumann, der 279 Milchproben in Hamburg untersuchte, fand sie in keinem Falle.

C. Paratyphusbacillenbefunde im Körper gesunder Menschen.

Systematische Untersuchungen der menschlichen Ausscheidungen auf Paratyphusbacillen sind mehrfach mit positivem Erfolg ausgeführt worden. Es fanden sie Rimpau unter 100 Schülern und Waisenkindern 4mal = 4 Proz., Marmann unter 56 Insassen eines Genesungsheims 9mal = 16,07 Proz., Hübener & Viereck unter 400 gesunden Soldaten 13mal = 3,25 Proz., unter 75 Soldaten 2mal = 2,67 Proz., Küster unter 121 Geisteskranken 8mal = 6,61 Proz., Conradi unter 250 Gesunden 29mal = 11,70 Proz., Prigge & Sachs-Müke unter 5214 Gesunden 54mal = 1,04 Proz., Aumann unter 1156 gesunden Soldaten 23mal = 1,99 Proz.

Mortalität und pathologische Anatomie.

1. Typhöse Form.

Der Ausgang des typhusähnlichen Paratyphus ist bedeutend günstiger als der des Typhus und der akut toxischen Form des Paratyphus. Es sind bisher nur wenige Todesfälle in der Literatur zu verzeichnen. Genaue Angaben über die Mortalität des Paratyphus im Vergleich zum Typhus lassen sich aber wegen Mangels brauchbarer statistischer Angaben nicht machen. Von einzelnen Mitteilungen seien folgende erwähnt: In der großen Paratyphusepidemie zu Rheydt starben von 112 Kranken vier. In der von Konrich beschriebenen Epidemie von 17 Fällen und der von Rolly aus Leipzig publizierten Epidemie von 23 Fällen kam kein Todesfall vor. Ebenso weist die Zusammenstellung von Hilgermann von 194 Paratyphusfällen aus dem Reg.-Bez. Koblenz keinen Todesfall auf. Courmont & Lesieur sowie Schottmüller berechnen die Mortalität dieser Form des Paratyphus auf 1 Proz., daher ist die Prognose von vornherein günstig zu stellen.

Der pathologisch-anatomische Befund kann sehr verschieden sein, je nachdem während des Lebens typhöse, gastroenteritische oder choleraähnliche Erscheinungen im Vordergrund des klinischen Bildes gestanden haben. Es empfiehlt sich daher, diese Dreiteilung auch bei der Aufzählung der Obduktionsbefunde innezuhalten. Bei der typhösen Form sind die für Typhus charakteristischen Veränderungen an dem lymphatischen Apparat des Darms und der Mesenterialdrüsen in einigen Fällen gefunden, in anderen vermißt worden.

Auf der Naturforscher-Versammlung 1905 berichtete Brion über den Befund eines Paratyphusfalles, der die für Typhus charakteristischen Veränderungen zeigte.

Eine 28-jährige Frau war 6 Tage vor ihrer Aufnahme in die Klinik unter heftigen Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit erkrankt.

Objektiv: Unregelmäßiges Fieber bis 40°. Starkes Delirium, Roseolen. „Cahnsche" Gaumengeschwüre. Meteorismus. Stuhl erbsenbreiartig, spärlich. Urin wird ins Bett gelassen.

Unter Verschlechterung des Pulses und Ansteigen der Temperatur auf 41,7° Exitus am 18. Krankheitstage.

Klinische Diagnose: Typhus gravissimus.

Bakteriologisch: Am 8. Krankheitstage Agglutinationsprobe für Typhusbacillen (1:50) und für Paratyphus A und B (1:100) negativ. Im Blute sind Bact. paratyphi B gezüchtet. Am 10. Krankheitstag im Blut dieselbe Bakterienart. Widal nur für Bac. paratyphi B positiv (1:100).

Obduktion: Kleine Eiterpfröpfe in den Tonsillen. An der Basis beider Gaumenbögen flache linsengroße Schleimhautgeschwüre.

Im Mesenterium des Dünndarms etwas vergrößerte Lymphdrüsen 30 cm oberhalb der BAUHINschen Klappe eine Anzahl von Darmgeschwüren, zum Teil mit Schorfen, genau den PEYERschen Platten entsprechend, im Coecum einige tiefe Geschwüre derselben Art, wie im Dünndarm bis in die Muscularis reichend, ebenso im Colon ascendens und im untersten Teil der Flex. sigmoidea. Milz nicht vergrößert, Kapsel leicht gerunzelt, Trabekel und MALPIGHIsche Körper nicht sichtbar.

Herzblut, Galle, Milzsaft und Mesenterialdrüsen, Tonsillarpfropfen, Milch, Ventrikelsaft und Spinalflüssigkeit enthält Paratyphus-B-Bacillen in Reinkultur. Der Nachweis der Bacillen aus dem Darminhalt gelang nicht.

Ein von LONGCOPE veröffentlichter Fall kam nach typhusähnlichem Verlauf am 13. Krankheitstage zur Sektion. Dieselbe ergab vergrößerte Milz im Dickdarm, gering hervortretende Follikel, keine Schwellung der PEYERschen Haufen, keine Geschwürsbildung im Darm, keine Veränderung der Mesenterialdrüsen, dagegen allgemeine parenchymatöse Degeneration und herdweise Nekrose der Leber. Es ist das bisher der einzige Fall, bei dem Herdnekrosen in der Leber gefunden sind, wie sie im Tierexperimente sehr häufig, und zwar nach Impfung nicht nur der menschlichen Paratyphusbacillen, sondern auch der anderen Stämme angetroffen werden.

Im Falle SION & NEGEL fanden sich: Milztumor und parenchymatöse Degeneration, dysenterieartige Enteritis im unteren Ileum, Infarkte der Milz, Nieren, Bronchitis, Pneumonie. — Intumeszenz und Ulzeration der PEYERschen Plaques und der Solitärfollikel fehlten.

ELLERMANN sah bei einem an Darmblutung infolge Paratyphus gestorbenen Kinde das typische anatomische Bild eines echten Typhus. Kolossale Milzvergrößerung, Geschwüre am Ileum und Coecum.

PEPERE beobachtete in einem am 26. Tage an Paratyphus Verstorbenen starke Hyperplasie des lymphatischen Apparates des Darmes, ohne Geschwüre, Milztumor, Schwellung der Mesenterialdrüsen, Nekrosen in der Leber, Hyperämie und Entzündung der Nieren.

LUCKSCH beschreibt einen Fall, welcher am 12. Krankheitstage nach typhusähnlichem Verlauf gestorben war. Bei der Obduktion zeigten sich Petechien in der Magenschleimhaut, geringe Milzschwellung, starke Ausdehnung des Dünndarms, keine Schwellung der Follikel und Plaques, im Colon ascendens und im Coecum einige unregelmäßige quergestellte Geschwüre von 1 cm Breite und Länge, welche in Gruppen von 2 und 3 zusammenliegen. Von den Mesenterialdrüsen zeigte nur eine einzige Schwellung, die Zahl der übrigen nur Rötung.

In der Epidemie zu Rheydt endeten 4 Fälle letal, von denen 2 einen bemerkenswerten Obduktionsbefund bieten.

In dem einen Falle handelte es sich um eine 58-jährige Frau, die nach annähernd dreiwöchiger Erkrankung an Paratyphus zugrunde ging. Die Sektion ergab vergrößerte Milz, deutliche Schwellung der Follikel und der PEYERschen Platten, im Zurückgehen begriffene Geschwürsbildung im Darm. Aus der Gallenblase sowohl als Milz und Darm konnten Paratyphusbacillen nachgewiesen werden.

In dem zweiten Fall handelte es sich um ein 8-jähriges Mädchen, bei dem die klinischen Symptome außerordentlich mehrdeutig waren, differentialdiagnostisch wurde intra vitam das Bestehen einer Appendicitis in Betracht gezogen.

Die Sektion ergab: Vergrößerung der Milz, Schwellung der den unteren Ileumpartien und dem Coecum entsprechenden Mesenterialdrüsen, während die den obersten Dünndarm- und untersten Dickdarmabschnitten entsprechenden sich ganz frei erwiesen, keine Schwellung der Follikel und PEYERschen Plaques, eine Perforation im Processus $1^1/_2$ cm vom Ansatz an das Colon. In der Bauchhöhle etwa 2 Liter Eiter. Auch hier wurden sowohl in der Gallenblase, Milz und Darm Paratyphusbacillen nachgewiesen.

Buday konstatierte in einem Falle eine typische Erkrankung der Peyerschen Plaques.

Bei einem an Paratyphus akut erkrankten und nach wenigen Tagen verstorbenen Musketier fanden sich Blutüberfüllung des Gehirns, Herzmuskelentzündung, Milzvergrößerung, Entzündung der Magen- und Dickdarmschleimhaut, Schwellung der Peyerschen Drüsenhaufen, sowie der Lymphdrüsen des Darmgekröses. (Sanitätsbericht der preußischen Armee 1907.)

Herfort sah bei einer jungen Frau, welche in der zweiten Woche eines bis dahin normalen Wochenbetts an Paratyphus mit Fieber, Durchfällen, Darmblutungen, Peritonitis erkrankte, nach kurzer Krankheitsdauer starb, in der Darmschleimhaut typische Ulcera, von denen eines perforiert war und die tödliche Peritonitis verursacht hatte.

Wells & Scott beobachteten einen Fall von Paratyphus mit Darmblutungen, der am 33. Krankheitstage letal endete. Im unteren Ileum fanden sich dysenterieartige Ulzerationen, die anscheinend die Blutung verursacht hatten. Die Solitärfollikel, Peyerschen Plaques und Mesenterialdrüsen waren nicht geschwollen.

Ein sehr ausführliches Sektionsprotokoll mit mikroskopischen Befunden hat Burckhardt von einem Fall gegeben, der am 12. Tage letal endete. Aus demselben sei hervorgehoben: Milztumor, Schwellung der Plaques, im Berich der Ileocoecalklappe 3 quergestellte ca. 1/2 cm lange und 3—4 mm breite, scharfrandige, seichte Ulcera. Im Coecum und Colon ascendens mehrere 1/2—1 cm messende, fast durchweg quergestellte, meist gereinigte Geschwüre, im Rectum ebenfalls 3 Geschwüre.

Ob der folgende von Scheel publizierte Fall ein Paratyphus gewesen ist, könnte fraglich erscheinen, da der Erreger von Paratyphusserum nicht agglutiniert wird. Möglicherweise hat es sich um eine Infektion mit Gärtnerbacillen gehandelt.

Ein 46-jähriger Mann starb nach mehrwöchiger Krankheit unter den Erscheinungen eines infektiösen Icterus. Widal war für Paratyphus stets negativ gewesen. In der Leber fanden sich nekrotische Herde, die intraacinös lagen. In Thioninpräparaten von Milz und Leber fanden sich Stäbchen, die in Reinkultur aus diesen Organen gezüchtet wurden und die die kulturellen Merkmale der Paratyphusbacillen zeigten, jedoch von einem Paratyphusserum nur 1:25 agglutiniert wurden.

2. Die gastroenteritische Form.

Die Mortalität der akuten Form des Paratyphus ist sehr verschieden. Es sind umfangreiche Epidemien beschrieben, in denen alle Kranken mit dem Leben davon kamen, während in anderen Epidemien mehrere Todesfälle zu verzeichnen waren, so z. B. je vier Todesfälle in der von Holst & Heller beschriebenen Massenerkrankung mit je 80 bzw. 36 Krankheitsfällen, je drei Todesfälle in den von Drigalski und von Babes erforschten Massenerkrankungen mit je 50 bzw. 24 Krankheitsfällen.

In der von Trommsdorff & Raychmann bearbeiteten Epidemie starben von 100 Personen 7! Die höchste Mortalität wurde bei der im Spreewald im Jahre 1905 aufgetretenen Epidemie erreicht. Diese ist aber nur zum Teil bakteriologisch erforscht und geklärt und betrifft wahrscheinlich eine Reihe akuter Brechdurchfälle anderer Aetiologie. Denn 51 Todesfälle, darunter 15 Erwachsene, innerhalb drei Monaten in einem Amtsbezirk von 4000 Einwohnern ist eine so enorm hohe Zahl, daß man daraus allein schon schließen kann, daß neben dem Paratyphus noch andere Ursachen eine Rolle gespielt haben. Dafür spricht auch der Umstand, daß in dem Nachbarkreise zu gleicher Zeit (Juli—August) 183 jüngere Kinder, 3 ältere Kinder, 12 Erwachsene an akutem Brechdurchfall starben.

Hübener hat darauf hingewiesen, daß man bei plötzlichen Todesfällen, deren Aetiologie oft dunkel bleibt und die Obduktion nicht

aufklärt, an eine Intoxikation und Infektion mit Paratyphusbacillen denken muß. Eine Illustration zu diesem Satze ist eine Beobachtung Oesterlens.

„Ein Soldat war eines Vormittags tot auf seinem Bett aufgefunden. Seine Kleidung und sein Bett waren mit erbrochenen Massen und mit Urin verunreinigt. Nachforschungen ergaben, daß er in den vorausgegangenen Tagen durch schlechtes Aussehen aufgefallen war, und daß er über Leibschmerzen geklagt hatte. Am Morgen des Todestages hatte er Erbrechen gehabt, hatte dann wahrscheinlich seine Stube aufgesucht und sich auf sein Bett gelegt, wo er bald nachher bewußtlos aufgefunden wurde. Selbstmord durch Vergiftung konnte ausgeschlossen werden. Auf Grund des Obduktionsbefundes wurde Tod durch Erstickung infolge aspirierten Mageninhalts in reflexlosem Zustande angenommen. Die Magendarmschleimhaut zeigte starke Schwellung, starke Injektion und reichliche Hämorrhagien. Im Magendarminhalt, dem Urin und der Milz fanden sich Paratyphusbacillen."

Der pathologisch-anatomische Befund der akuten Form steht oft im Gegensatz zu dem schweren klinischen Bilde. Die Veränderungen sind natürlich wesentlich von der Dauer der vorausgegangenen Krankheit abhängig. Dasjenige Organ, welches noch am häufigsten und konstantesten Abweichungen von der Norm aufweist, ist der Darm. Aber selbst der kann außer geringem Oedem und stärkerer Gefäßfüllung der Schleimhaut normalen Befund zeigen, sogar in Fällen, in denen während des Lebens Durchfall und Blutungen bestanden hatten. Wichtig und geradezu charakteristisch sind oft kleine, punktförmige oder auch größere Blutungen, die sich vorzugsweise in der Schleimhaut des ganzen Verdauungstractus, aber auch auf den serösen Häuten (Pleura und Pericard), sowie in der Haut finden und somit das Bild widerspiegeln, das man am häufigsten im Tierexperiment erhält. Daneben besteht dann eine starke Blutfüllung der Leber, Milz und Nieren. Letztere weisen dann auch hämorrhagische Entzündungen auf. Nach längerer Dauer der Krankheit können sich im Darm Schwellungen der Follikel, ja sogar ulzeröse und gangränöse Prozesse und an den großen Organen der Bauchhöhle fettige Degenerationen finden.

Die in der Literatur vorliegenden Sektionsbefunde bei Fleischvergiftungen, für welche die spezifischen Bakterien in Betracht kommen, sind spärlich und in folgendem kurz zusammengestellt:

In der Neunkirchener Massenvergiftung, in der bei drei Patienten ein stürmischer Verlauf der Krankheit den Tod herbeigeführt hatte, war kaum etwas Abnormes festzustellen, so daß durch die Sektion die Todesursache nicht ermittelt werden konnte.

In der Düsseldorfer Epidemie (Trautmann) starb ein 9-jähriger Knabe, bei dem die 4 Tage nach dem Tode erfolgte Obduktion eine starke Schwellung der Schleimhaut des Dünn- und Dickdarms, sowie eine scharlachähnliche Rötung ausgedehnter Teile der äußeren Haut ergab.

In dem von Tiberti beschriebenen Fall, der kaum 40 Stunden nach dem Genuß infizierter Wurst mit dem Tode endigte und die früher erwähnten schweren klinischen Symptome gezeigt hatte, fand sich: Hyperämie sämtlicher Organe, Herz schlaff, Myocardium weich, leicht zerreißlich, am Pericard einige punktförmige Hämorrhagien, dichtes Lungenödem, beginnende fettige Degeneration der Leber, Milz etwas vergrößert, braunfarbig, weich. Die Nieren zeigten das Bild der akuten Nephritis hyperämischen Typus. Hyperämie des ganzen Verdauungskanals, mit Schwellung der Solitärfollikel und der Peyerschen Plaques im Dünndarm: hier und da hämorrhagische Flecken. Den Darminhalt bildete eine weichflüssige grünliche, äußerst stinkende Masse.

Von Kutscher ist ein ausführliches Protokoll über den in der Berliner Epidemie nach 10-tägiger Krankheit verstorbenen Mann publiziert.

„Der Darm wies eine deutliche Schwellung der Schleimhaut des unteren Dünndarmabschnittes mit reichlichen Auflagerungen von gelblich-glasigem Schleim

auf. Während der obere Dünndarm keine auffälligen Veränderungen zeigte, fand sich in seinem unteren Abschnitt, namentlich 1—2 m oberhalb der Ileocöcalklappe, die Schleimhaut diffus-hämorrhagisch entzündet. An einzelnen Stellen waren zirkumskripte, etwa fünfpfennigstückgroße Hämorrhagien bemerkenswert. Die Solitärfollikel und Peyerschen Haufen waren nicht krankhaft verändert. Darmgeschwüre waren nicht vorhanden. Nur entsprechend einer der oben angeführten größern Hämorrhagien fand sich ein etwa 0,5 cm breiter, 2,0 cm langer ovaler, ganz oberflächlicher Substanzverlust der Darmschleimhaut. Der Dünndarminhalt war gelb, schleimig, dünnflüssig, sein Geruch stark fäkulent. Der Dickdarm ließ außer einer etwas sukkulenten Schleimhaut keine krankhaften Veränderungen erkennen. Die Mesenterialdrüsen waren nicht, die Milz nur sehr gering geschwollen."

Heller hat in seiner Beschreibung der in der Schweiz vorgekommenen Massenvergiftung, welche vier Opfer forderte, auch über die Obduktionsbefunde berichtet.

„Bei der zuerst sezierten Leiche nach einer Krankheitsdauer von 4 Tagen fanden sich an der Magen- und Darmwand keine auffälligen Veränderungen. Dagegen waren solche in den anderen Fällen vorhanden. In einem Fall war die Schleimhaut geschwellt, blutreicher als normal, sowie stellenweise von kleinen Blutungen durchsetzt. Die Mesenterialdrüsen waren etwas vergrößert. Im anderen Falle fanden sich neben starker Schwellung der Darmschleimhaut und bedeutender Hyperämie kleine Blutungen. Den wichtigsten Befund bildeten aber zahlreiche kleinere und größere Geschwüre, welche in der oberen Hälfte des Dickdarms gelegen waren. Dieselben, im ganzen von unregelmäßiger Form, reichten bis auf die Muscularis und flossen an vielen Stellen zu umfangreichen Defekten zusammen. Die Geschwürsränder waren scharf, nicht unterminiert und zeigten nicht die geringste Andeutung von einer sog. markigen Schwellung.

Des weiteren wurde eine parenchymatöse Degeneration im Sinne der trüben Schwellung und der Verfettung in Herzmuskel, Leber und Niere konstatiert. Die Milz zeigte in keinem Falle eine Vergrößerung."

Gonzenbach & Klinger beobachteten in der Epidemie im Kanton Zürich folgenden Fall, der am 12. Krankheitstage zur Sektion kam:

Im Duodenum und oberen Jejunum graurot geschwollene Schleimhaut mit zahlreichen oft zusammenfließenden Blutungen, keine Geschwüre, Follikel nicht geschwollen. Ileum wenig verändert. Im Coecum stark geschwollene Schleimhaut mit ausgedehnten Blutungen, viele linsen- bis bohnengroße Geschwüre mit zernagtem Rand bis in die Muskularis reichend (ohne zu perforieren). Diese pathologischen Veränderungen nehmen im weiteren Verlauf des Colons an Intensität allmählich ab, doch finden sich einzelne Geschwüre noch im Rectum. Mesenterialdrüsen linsen- bis bohnengroß, im Durchschnitt graurot ohne Blutungen. Nierenkapsel abziehbar, Grenze zwischen Rinde und Markschicht verwaschen. Fettige Degeneration von Niere, Leber, Herzmuskel.

In der von Fowler beschriebenen Massenerkrankung von 64 Personen nach Genuß von Gänsebraten starb ein Kranker am 4. Tage. Man fand eine intensive Gastroenteritis mit Pleuritis und frischer allgemeiner Peritonitis. Der Magendarminhalt und das Blut enthielt Paratyphusbacillen in Menge.

Van Loghem hat in 4 Fällen von akuter Gastroenteritis mit positivem Paratyphusbacillenbefund folgende Veränderungen bei der Autopsie gefunden:

Fall 1. Chronische Nephritis mit Herzvergrößerung, Hyperämie der Peyerschen Haufen, je ein kleines Ulcus im Dünn- und Blinddarm, geschwollene Lymphdrüsen des Mesenteriolum, die Paratyphusbacillen in Reinkultur enthalten, während Galle und Milz steril sind.

Fall 2. Zeichen der Colitis mit hämorrhagischer Entzündung des Ileums. In der Galle und im Dünndarminhalt Paratyphusbacillen, Milz steril.

Fall 3. Ascites, chronische Pleuritis, Degeneration des Herzmuskels, lobuläre Pneumonie, hämorrhagische Entzündung des Coecums und Ileums. Aus dem Dünndarminhalt Paratyphusbacillen.

Fall 4. Hypertrophie und Degeneration des Herzmuskels, Sklerose der Aorta, Muskatnußleber, akute Entzündung des ganzen Magendarmkanals. Aus dem Inhalt des Duodenums Paratyphusbacillen.

3. Der anatomische Befund bei der choleraähnlichen Form.

Bracht hat zwei Fälle von Paratyphus, die das typische Bild der Cholera nostras mit schwerem Erbrechen und profusen Diarrhöen

gleich im Initialstadium, atypischen, nicht kontinuierlichen Fieber und frühzeitigen Kollaps zeigten und letal endigten, eingehend histologisch untersucht. Während im ganzen Dünn- und Dickdarm nur ein geringes Oedem der Schleimhaut und etwas stärkere Gefäßfüllung sich fand, jede Beteiligung des lymphatischen Apparates, das Charakteristikum des Typhus, fehlte, zeigte der Magen das Bild einer schweren eitrigen Gastritis; die Mucosa war oberflächlich durchsetzt von Leukocyten, die Drüsenlumina mit Pfröpfen von Eiterkörperchen erfüllt, zwischen denen Haufen gramnegativer Stäbchen lagen. Bracht hält den Gedanken für naheliegend, es könne sich bei diesen schweren anatomischen Veränderungen des Magens um ein Spezifikum für diese Fälle von Paratyphus B handeln und erachtet eine Verfolgung der Untersuchungen für wertvoll im Sinne einer Abgrenzung des Paratyphus B auch in anatomischer Hinsicht.

In dem bereits erwähnten Paratyphusfall, den Rolly beobachtete, und der einen choleraähnlichen Verlauf mit tödlichem Ausgang nahm, fand sich bei der 4 Stunden später vorgenommenen Sektion die Magenschleimhaut sehr stark angeschwollen, gefaltet und gerötet und teilweise mit gelblich-grünlichen Auflagerungen bedeckt. Die Schleimhaut des Duodenums war ödematös durchtränkt, die des Ileum und Coecum und Colon samtartig geschwollen und gerötet. Dicht unterhalb der Klappe fand sich ein 1 cm langes und $^1/_2$ cm breites Geschwür, welches mit locker haftenden Auflagerungen bedeckt war. Die Peyerschen Plaques und die Solitärfollikel waren weder geschwollen noch makroskopisch verändert. An den inneren Organen waren außer parenchymatösen Trübungen Veränderungen nicht nachzuweisen. Die Milz enthielt Reinkulturen von Paratyphusbacillen!

Van Loghem fand in einem choleraartigen Fall starke Schwellung der Peyerschen Haufen, sonst nichts Pathologisches. Die Milz enthielt Reinkultur von Paratyphusbacillen, die auch im Ileum gefunden wurden.

II. Bakterien der Paratyphusgruppe als Krankheitserreger bei Tieren.

Der Schweinepestbacillus (Hogcholerabacillus, Bacillus suipestifer).

Geschichtliches.

Als Erreger der amerikanischen Hogcholera oder der mit ihr identischen Schweinepest galt lange Zeit der von Salmon & Smith 1885 entdeckte Hogcholerabacillus oder Bacillus suipestifer, wie er nach einem Vorschlag von Kruse vielfach genannt worden ist. Wir wissen jetzt, daß die Ursache dieser höchst kontagiösen Seuche ein ultravisibles, filtrierbares Virus ist, und daß der Hogcholerabacillus bei dieser Epizootie nur die Rolle eines sekundären Infektionserregers spielt, in derselben Weise wie etwa der Streptococcus beim Scharlach des Menschen. Wir begnügen uns mit diesen kurzen Angaben und verweisen bezüglich aller Einzelheiten auf das besondere Kapitel über „Schweinepest und Schweineseuche" von Uhlenhuth & Haendel. Dem Umstande, daß dem Hogcholerabacillus irrtümlicherweise die ätiologische Rolle bei der Entstehung der Schweinepest zugesprochen

wurde, haben wir es zu verdanken, daß wir über zahlreiche Untersuchungen seiner morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften verfügen.

Jedoch ist zu bemerken, daß manche Autoren den Bacillus suipestifer offenbar gar nicht in Händen gehabt haben, sondern einen coliähnlichen Mikroben, den sie nur deshalb in die Klasse des Hogcholerabacillus reihten, weil er eben bei schweinepestkranken Schweinen gefunden wurde. Die früher nicht recht erklärlichen abweichenden Angaben über die Eigenschaften der Schweinepestbacillen, die zu der Aufstellung verschiedener Varietäten führten, sind jetzt durchaus verständlich, nachdem wir wissen, daß die Durchseuchung des Organismus mit dem Schweinepestvirus allen möglichen Bakterien der großen Typhus-Coligruppe, selbst Kokken und anderen Mikroben, Eingang in den Schweinekörper verschafft. Es erübrigt sich daher, auf diese abweichenden Angaben früherer Autoren, die bisher in der Literatur der Schweinepest einen breiten Raum eingenommen haben, näher einzugehen*).

Häufigkeit des Befundes von Suipestiferbacillen.

Noch vor der Entdeckung des ultravisiblen, filtrierbaren Virus der Schweinepest war bei ihrem Studium manchem Forscher das Fehlen der vermuteten Organismen im Körper der pestkranken Schweine aufgefallen. In manchen Gegenden und Ländern war er überhaupt nicht gefunden worden, so z. B. von Theiler in Afrika nicht, ebenso war er von Smith bei einigen Ausbrüchen von Schweinepest in Amerika vermißt worden. Preiss hatte ihn bei systematischen Untersuchungen unter 80 Fällen von Schweinepest verschiedenster Herkunft nur 31mal gefunden. Bei den von uns im Kaiserl. Gesundheitsamt ausgeführten umfangreichen Untersuchungen wurde er unter 12 aus natürlich verseuchten Beständen stammenden kranken Tieren nur 2mal, unter 87 künstlich mit bakterienfreiem Material von pestkranken Schweinen geimpften Ferkeln 47mal, unter 56 auf natürliche Weise infizierten Schweinen 29mal gefunden. Er wurde bei 171 kranken Schweinen 53mal allein aus dem Darminhalt und außerdem 23mal gleichzeitig aus Kot und Organen gezüchtet, also im ganzen 76mal, d. h. in 44,6 Proz. Dieser Prozentsatz der positiven Befunde stimmt mit dem Resultat anderer Autoren, die systematische Untersuchungen angestellt haben, überein.

Die auffällige Erscheinung des Befundes von Reinkulturen der Suipestiferbacillen in den Organen künstlich mit bakterienfreiem Material pestkrank gemachter Schweine, wie sie bereits von amerikanischen Autoren beobachtet, von Hutyra, Ostertag und uns bestätigt war, hatte Dorset mit der Annahme zu erklären versucht, daß der Bacillus suipestifer ein Bewohner des normalen Schweinedarmes sei. Ihm gelang der Nachweis nur in einem Falle. Umfangreiche Untersuchungen sind aber von ihm nicht angestellt worden. In den von uns und unseren Mitarbeitern angestellten Untersuchungen der Faeces von 600 gesunden Schweinen wurde er in 8,4 Proz. der Fälle gefunden. Diese Befunde sind dann von verschiedenen Seiten bestätigt worden.

*) Ueber die „Varietäten" des B. suipestifer siehe die ausführliche Darstellung in diesem Handbuch von Uhlenhuth & Haendel „Schweineseuche und Schweinepest".

Das morphologische und kulturelle Verhalten.

In morphologischer und kultureller Beziehung gleicht der Bacillus suipestifer dem Paratyphusbacillus. Wie dieser zeigt der Suipestifer oft eine verschiedene Färbung der Bakterienleiber derart, daß die Mitte heller, die Enden stärker gefärbt erscheinen. Ueber diese Erscheinungen der Polfärbung sind verschiedene Untersuchungen und Hypothesen aufgestellt, die wegen ihrer Bedeutungslosigkeit kein weiteres Interesse haben dürften. Zahlreiche auf die kulturelle Differenzierung der Schweinepest- und Paratyphusbacillen abzielende Untersuchungen haben bisher zu einem Unterscheidungsmerkmal nicht geführt. Dabei sind wohl einzelne quantitative Unterschiede beobachtet worden, die aber niemals konstant waren und auf individuelle Eigenschaften der einzelnen Stämme zurückgeführt werden mußten.

Besonders hervorgehoben zu werden verdient, daß Schweinepestbacillen bei einer Temperatur von +8 bis +42° noch deutliches Wachstum zeigen, daß die Milch bei monatealten Kulturen in eine starre alkalische Gallerte verwandelt werden kann, daß Indolbildung nicht stattfindet, daß in nitrathaltigen Bouillonkulturen in kurzer Zeit die Nitrate zu Nitriten reduziert werden.

Widerstandsfähigkeit.

Die Widerstandsfähigkeit der Hogcholerabakterien ist verhältnismäßig groß. Nach den Versuchen von Salmon & Smith werden Bouillonkulturen im Wasserbade bei 100° sofort, bei 70° in 4 Minuten, bei 58° in 15 Minuten, bei 54,5° in 1 Stunde abgetötet, bei 49° noch nicht in 2 Stunden. Karlinski fand Abtötung nach 20 Minuten bei 60°. In trockenem Zustande ertragen die Hogcholerabacillen eine 15 Minuten dauernde Einwirkung von 80° (Salmon & Smith). Koske fand an Seidenfäden angetrocknete und dem Tageslicht ausgesetzte Bakterien nach 150 Tagen lebensfähig. Mit Kochsalzlösung abgeschwemmte Agarkulturen werden innerhalb einer Stunde bei 60° regelmäßig abgetötet (Uhlenhuth & Hübener). Einmaliges Einfrieren von Bouillonkulturen tötet nicht alle Bakterien ab, ebensowenig längere Aufbewahrung bei —11°. In infizierter feuchter Erde halten sich virulente Hogcholerabacillen bis zu drei Monaten, in gewöhnlichem Trinkwasser bis zu 4 Monaten (Salmon & Smith) bzw. bis 1½ Jahren (Koske). In Kadavern fand sie Koske bis zu 160 Tagen lebensfähig, im Dünger bis zu 36 Tagen.

Chemischen Mitteln gegenüber ist der Schweinepestbacillus weniger widerstandsfähig. 1-proz. Karbolsäurelösung und 0,0075-proz. Sublimatlösung töten ihn innerhalb kurzer Zeit ab (Uhlenhuth & Hübener). Ebenso wirken nach Karlinski Formaldehyddämpfe, frisch gebrannter Kalk und Kalkmilch. In 2,5-proz. wässeriger Antiforminlösung werden die Bakterien innerhalb kurzer Zeit aufgelöst. In eiweißhaltigen 2-proz. Antiformingemischen ist die Lebensfähigkeit eine etwas längere bis zu 20 Minuten. Bei Mischungen bacillenhaltiger Eiweißlösungen mit konzentriertem Antiformin derart, daß eine 2-proz. Verdünnung resultiert, können bis zu 24 Stunden lebende Erreger gefunden werden (Uhlenhuth & Hübener).

Giftbildung.

Die Fähigkeit, hitzebeständige Gifte in flüssigen Nährböden zu bilden, ist von verschiedenen Autoren festgestellt. (Salmon, Voges, Ostertag, Joest, Uhlenhuth, Koske u. a.). Die Filtrate junger Kulturen wirken meist nicht giftig, während die Filtrate älterer Kulturen toxische Eigenschaften zeigen können. Diese giftigen Stoffwechselprodukte gehen aber anscheinend nicht in löslicher Form in das Blut der infizierten Tiere über. Wenigstens fielen von Levy & Beckmann nach dieser Richtung hin angestellte Versuche negativ aus. Sie konnten in dem Blut von Kaninchen, die subkutan mit tödlichen Dosen von Schweinepestbacillen infiziert waren, nach Ausschleudern der Bakterien toxische Stoffwechselprodukte nicht nachweisen. Die Ergebnisse stehen nur scheinbar im Widerspruch mit den Resultaten von Selander, Metschnikoff, Silberschmidt. Diese Autoren fanden, daß sehr bacillenreiches Blut von Kaninchen, die an ganz akuter Hogcholera zugrunde gegangen waren, bei 57° eine Stunde lang erhitzt und dadurch sterilisiert, andere Tiere derselben Art schon in kleinen Dosen, 0,5—3,5 ccm, vergiftete. Wahrscheinlich handelte es sich hier um eine Vergiftung durch die Endotoxine der Bakterienleiber, da bei 60° sterilisiertes Blut und filtrierte Blutflüssigkeit diese Wirkung nicht hatte.

Die toten Bakterienleiber können höchst toxisch wirken. Uns ist es gelungen, durch intravenöse Injektion von 4 Oesen einer 24-stündigen Agarkultur, die 1 Stunde bei 60° gehalten worden war, Ferkel zu töten. Auffällig war dabei, daß diese Tiere das typische anatomische Bild der natürlichen Schweinepest boten. Durch Chloroform, Toluol oder Karbol (2,5 Proz.) abgetötete Schweinepestbacillen töten, in Mengen von 10 mg intraperitoneal einverleibt, Meerschweinchen in kurzer Zeit (Voges). Die Giftigkeit ist geringer nach 1-stündigem Kochen und Einwirkung 1-proz. Trikresols, sehr gering nach halbstündiger Einwirkung absoluten Alkohols (Koske).

De Schweinitz will aus dem wässerigen Extrakt von Agarkulturen und aus Mischkulturen ein diastatisches und ein trypsinartiges Ferment dargestellt haben. Ersteres soll Stärke in Traubenzucker verwandeln, letzteres Gelatine verflüssigen und Fibrin und Albumin verdünnen. Beide Fermente, die auch einzeln darstellbar sind, werden bei 55° zerstört. Sie enthalten Stickstoff, geben aber nicht die Eiweißreaktion und sind für Meerschweinchen giftig. Prettner will ebenfalls Gelatine und Bakterien lösende Enzyme in Suipestiferkulturen gefunden haben. Eine Bestätigung der Angaben der Autoren steht noch aus.

Pathogenität.

Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen sind auf jede Art leicht zu infizieren, der pathologische Befund gleicht den mit Paratyphusbacillen infizierten Tieren. Bei subkutan infizierten Kaninchen tritt der Tod gewöhnlich erst nach 8—14 Tagen ein. Je später er eintritt, um so charakteristischer sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen; starke Vergrößerung der Milz, Bildung zahlreicher, submiliarer nekrotischer Herde auf der Leberoberfläche, Hämorrhagien der Schleimhaut, diphtherische ulzeröse Entzündung der Dickdarmschleimhaut, starke Schwellung der Mesenterialdrüsen.

Nach den Untersuchungen verschiedener Autoren (Salmon & Smith, Raccuglia, Frosch, Karlinski, Hottinger u. a.) handelt es sich bei den multiplen kleinen Herden, die gewöhnlich an der Oberfläche der Leber sitzen, um eine Nekrose des Lebergewebes. Jeder Herd entspricht einem oder mehreren Leberläppchen. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich, daß die Leberzellen geschwunden sind oder nur in eine kernlose, homogene farblose Masse verwandelt sind, in deren Umgebung sich in Degeneration begriffene Zellen finden. Raccuglia fand im Innern der Herde niemals Schweinepestbacillen, dagegen in großen Haufen am Rande oder in der Nähe der Herde. Auch in den anderen Organen finden sich die Kapillaren häufig vollgepfropft mit Bakterien, und Salmon & Smith führen daher die Nekrose der Leberläppchen auf die Verhinderung der Blutzufuhr infolge Verstopfung durch die Bakterien zurück. Frosch sah in kleinen Venen kolonieartige Bakterienhaufen.

Daß auch auf intratrachealem und intralumbalem Wege eine Infektion von Kaninchen möglich ist, haben Frosch, Raccuglia und Karlinski nachgewiesen. Dabei sind nekrotische Herde in den Lungen und der Leber beobachtet worden. An der Lunge findet man in geringerer oder größerer Ausdehnung Hepatisationen, die reichlich Schweinepestbacillen enthalten.

Zahlreiche Fütterungsversuche sind an Laboratoriumstieren angestellt worden. Den meisten Autoren ist es gelungen, Kaninchen per os zu infizieren. Dabei treten sehr charakteristische Veränderungen am Darm auf. Man findet alle Stadien der krankhaften Veränderungen von der einfachen Schwellung der solitären Follikel bis zur tiefen Ulzeration der Peyerschen Drüsen und zu diphtherischen Veränderungen an der Schleimhaut des Dünn-, Dick- und Blinddarms. Weiterhin findet sich starke Schwellung der Mesenterialdrüsen, die in Verkäsung übergehen können. Auf dem Wege der Lymph- und Blutbahnen durchdringen die verfütterten Bakterien den ganzen Körper, bewirken eine Vergrößerung der Milz und Bildung der beschriebenen nekrotischen Herde in der Leber. Sie werden im Herzblut und allen Organen angetroffen und finden sich in den oberflächlichen und tiefen Schichten der erkrankten Darmschleimhaut, sowie in den stets veränderten Lymphdrüsen.

Die Ratte ist von den Laboratoriumstieren das am wenigsten empfängliche Tier. Manche Autoren halten sie überhaupt für unempfänglich. Frosch gelang es bei Anwendung größerer Bakterienmengen; schon nach 24 Stunden Ratten zu töten.

Nach den Untersuchungen von Salmon & Smith, Raccuglia, Joest u. a. sind Tauben der subkutanen und intramuskulären Infektion gegenüber sehr empfänglich. Sie gehen nach 5—8 Tagen an Erschöpfung zugrunde. Bei

Injektionen in den Brustmuskel findet eine rasch fortschreitende Degeneration statt, wie sie von SEIFFERT bei der Infektion der Tauben mit menschlichen Paratyphusbacillen beschrieben ist. Die Muskulatur schwindet schnell und bekommt ein Aussehen, als ob sie gekocht wäre. In der veränderten Muskulatur lassen sich die Suipestiferbacillen nachweisen. Im Blute und in den inneren Organen werden sie selten angetroffen.

Im Gegensatz zur Taube soll das Huhn für jede Art der Einverleibung unempfänglich sein.

Schweine lassen sich vom Unterhautgewebe aus nur sehr schwer infizieren. Auch gegen enterale Infektion besitzen sie eine verhältnismäßig hohe Resistenz, während intravenös oft kleinste Dosen tödlich wirken können (HOTTINGER, KOSKE, UHLENHUTH, HÜBENER, XYLANDER, BOHTZ).

Die Virulenz der Bakterien und der Infektionsmodus sind für das Gelingen einer künstlichen Infektion bei Schweinen von ausschlaggebender Bedeutung. Es gibt Suipestiferstämme, die bei keiner Art der Einverleibung das Schwein krank machen.

Bei subkutaner Impfung und mäßiger Virulenz entsteht an der Impfstelle eine unscheinbare Infiltration, die allmählich eitrig oder käsig erweicht. Die benachbarten Lymphdrüsen schwellen an und verkäsen. Die Tiere magern ab und bleiben im Wachstum zurück (kümmern). Bei stärkerer Virulenz kommt es nach 8—10 Tagen zum Exitus. Dann findet sich Rötung der Magenschleimhaut, Schwellung der Darmschleimhaut, besonders der Follikel und PEYERschen Haufen, Schwellung und Verkäsung der Lymphdrüsen der Bauchwand, Vergrößerung der Milz, parenchymatöse Trübung der Milz, Leber, Nieren. Die Darmschleimhaut kann fibrinöse Beläge und die für die Schweinepest typischen Geschwüre, namentlich an der Ileocöcalklappe zeigen. Die Bakterien finden sich dann in allen Organen.

Bei intravenöser Impfung virulenter Bakterien tritt eine rasch tödlich verlaufende Septikämie mit Blutungen in den Schleimhäuten und serösen Häuten auf. Nach intraperitonealer Impfung findet eine zirkumskripte Entzündung und Sequestration des umgebenden Lungengewebes ohne Hepatisation des Lungengewebes statt.

Fütterungsversuche sind an Schweinen in großer Zahl ausgeführt worden. Dabei war der Erfolg ein sehr ungleicher, je nach der Menge und Virulenz der Kultur und dem Zustande des Magens zur Zeit der Aufnahme der Infektionserreger. Die Fütterung kleinster Kulturmengen hat in den meisten Versuchen keinen krankmachenden Effekt gehabt. Aber auch bei Fütterung größerer Kulturmengen tritt selten eine Erkrankung auf. So konnten wir große Schweine literweise mit Bouillonkulturen ohne krankmachende Wirkung füttern. Die Schwierigkeit der künstlichen Infektion per os mit großen Kulturmengen gegenüber der Leichtigkeit, mit der regelmäßig eine Erkrankung mittelst Fütterung von schweinepestkranken Organen ausgelöst werden konnte, war früheren Beobachtern nicht entgangen, aber falsch gedeutet worden. Man nahm an, daß die Suipestiferbacillen im Innern der Gewebe der verfütterten Organe vor der Einwirkung des Magensaftes geschützt würden und daher ungeschwächt im Darmkanal ihre Wirkung entfalten könnten. Denn bei Fütterung größerer Mengen auf leeren Magen oder nach Neutralisation des Magensaftes und dadurch aufgehobene bakterientötende Kraft des Magensaftes sah man häufiger entweder eine akut verlaufende Septikämie oder eine der natürlichen Schweinepest gleichende Erkrankung des Verdauungstraktus mit diphtherischer Entzündung und Geschwürsbildung der Darmschleimhaut entstehen. Bei dieser experimentellen Infektion mit den Bakterien handelt es sich um eine nur den Symptomen nach ähnliche, in Wirklichkeit aber von der natürlichen Seuche völlig verschiedene Krankheit.

Eine der interessantesten Eigenschaften der Suipestiferbacillen ist ihre Wirkung als sekundäre Septikämieerreger bei den an Schweinepest erkrankten Schweinen. Unter dem Einfluß des Pestvirus erfahren sie eine ganz spezifische Anreicherung — sei es, daß sie als Saprophyten im Schweinekörper primär existieren, sei es, daß sie gleichzeitig mit dem Virus aufgenommen werden —, und zwar derart, daß sie in das Innere eindringen und als Septikämie erregende Mikroorganismen Blut, Organe und Muskeln überschwemmen, wo sie meist in Reinkultur angetroffen werden, und auf klinischen Verlauf und den Ausgang der Schweinepest von Einfluß sind. Auch andere Schädigungen des Schweinekörpers, z. B. Impfung mit abgetöteten Suipestifer-Endotoxinen, mit Dysenterietoxin, mit virulenten Colibakterien wirken in dem gleichen Sinne prädisponierend für eine Ueberschwemmung des Körpers mit Suipestiferbacillen.

Außer dem Schwein scheinen andere Haustiere, namentlich Schlachttiere, für eine natürliche Infektion mit Schweinepestbacillen wenig empfänglich zu sein. Jedenfalls ist aus der Praxis nichts bekannt geworden, was gegen die Annahme sprechen könnte. Nach Joest lassen sich große Haustiere — Schaf, Rind, Pferd — durch subkutane und intravenöse Injektion nicht töten. An der Impfstelle entsteht gewöhnlich ein Abszeß mit Reinkulturen der Bakterien.

Die Erreger des Mäusetyphus.

Geschichtliches.

Im Jahre 1890 beobachtete Löffler unter dem im Hygienischen Institut zu Greifswald gehaltenen Mäusen eine Epizootie, welcher in kurzer Zeit 69 Proz. der Tiere erlagen. Als Ursache der Seuche wurde von Löffler ein bewegliches Stäbchen festgestellt, welches er Bacillus typhi murium nannte.

Die Infektiosität des Mäusetyphusbacillus war eine außerordentlich große und veranlaßte Löffler, diese Bakterienart zur Vertilgung der Mäuse praktisch zu verwenden. Die Brauchbarkeit dieser Methode bewies die im Jahre 1892 in Thessalien durchgeführte Bekämpfung der Mäuseplage mittels Auslegen von Massenkulturen der Löfflerschen Mäusetyphusbacillen. Der Erfolg war glänzend und gab Veranlassung, sich dieses Mittels zur Vertilgung der Mäuse weiter zu bedienen. Seitdem sind in der Praxis eine große Zahl von Versuchen mit zum Teil sehr guten Resultaten ausgeführt worden. Dabei hat sich im allgemeinen die Unschädlichkeit des Verfahrens für Menschen und Haustiere ergeben. Daß von einigen Seiten auch über unzuverlässige und schlechte Resultate bei der Verwendung der Mäusetyphusbacillen berichtet worden ist, darf nicht wunder nehmen, da die Virulenz der Erreger großen Schwankungen unterworfen ist und die Herstellung, Aufbewahrung und Auslegung der Kulturen eine bestimmte Technik erfordert, von deren sachgemäßen Ausführung die Resultate wesentlich abhängen.

Abgesehen von der prinzipiellen Bedeutung, welche die Mäusevertilgung mittels der Löfflerschen Bacillen für die Bekämpfung von anderen Tieren hat, die durch plötzliches massenhaftes Auftreten zur Landplage werden und der Verbreitung von ansteckenden Krankheiten Vorschub leisten, haben die Mäusetyphusbacillen durch den Nachweis ihrer Zugehörigkeit zur Paratyphusgruppe und ihrer gelegentlichen Pathogenität auch für Menschen und Haustiere erhöhtes Interesse gewonnen.

Th. Smith hatte als erster bei seinen Studien über die verwandtschaftlichen Beziehungen des Hogcholerabacillus zu anderen Bakterien die Aehnlichkeit des Mäusetyphusbacillus mit diesem Erreger und dem Bacillus enteritidis Gärtner erkannt und daher diese drei Mikroorganismen als Vertreter der Hogcholera- oder Salmonellagruppe zusammengefaßt.

Auf die Aehnlichkeit der Mäusetyphusbakterien mit den menschlichen Paratyphusbacillen haben zuerst und fast gleichzeitig Bonhoff und Trommsdorff im Jahre 1903 aufmerksam gemacht, und zwar ersterer auf Grund von zufälligen, bei Laboratoriumsexperimenten gemachten Beobachtungen, letzterer Autor auf Grund einer bei Menschen nach dem Legen von Löfflerschen Mäusetyphusbacillen aufgetretenen Gruppenerkrankung an Gastroenteritis. Seine und Bonhoffs Beobachtungen veranlaßten ihn, vergleichende Untersuchungen an zahl-

reichen Stämmen des Mäusetyphus sowie an Suipestifer-, Fleischvergiftungs- und Psittakosestämmen vorzunehmen mit dem Ergebnis, daß ihnen eine Differenzierung der genannten Bakterien nicht möglich war.

Zu denselben Resultaten gelangten alle Autoren, welche vergleichende Prüfungen mit diesen oder jenen Vertretern der Bakteriengruppe vornahmen. Es seien besonders die Arbeiten von SMIDT, BÖHME, KUTSCHER & MEINICKE, UHLENHUTH, SEIFFERT, BIEWALD genannt.

Das morphologische und kulturelle Verhalten.

Hinsichtlich des morphologischen, kulturellen und biologischen Verhaltens gleichen die Mäusetyphusbacillen den menschlichen Paratyphusbacillen.

Als einzige Abweichung hat LÖFFLER das Wachstum in seiner Grünlösung Nr. 4 (2 Proz. Pepton, 5 Proz. Milchzucker, 1 Proz. Traubenzucker, 0,5 Proz. Natriumsulfat, 2 Proz. Kaliumnitrat, 1 Proz. Kaliumnitrit und 3 Proz. der 2-proz. Grünlösung) gefunden.

Bemerkenswert ist, daß der Mäusetyphusbacillus ein äußerst starker und schneller Nitritbildner ist. Er reduziert schon nach 24 Stunden über 80 Proz. des gesamten Salpeters.

Einen eigenartigen Stamm haben SOBERNHEIM & SELIGMANN in Händen gehabt. Derselbe war anfangs nur für Paratyphusserum agglutinabel, wurde aber im Laufe der Zeit auch für Gärtnerserum agglutinabel. Nach STROMBERGS Untersuchungen brachte er Milch nach 9 Tagen zur Gerinnung und bildete auf der Agarplatte verschiedenartige Kolonieformen.

Die Fähigkeit der Bildung hitzebeständiger Gifte in Bouillonkulturen ist von BONHOFF festgestellt.

Er injizierte Mäusen intraperitoneal 0,1, 0,5 und 1,0 ccm einer 48-stünd. Bouillonkultur, die etwa 5 Minuten bei 100° gehalten waren. Sämtliche Mäuse waren nebst den Kontrollen nach 20—36 Stunden tot. Bei einer Maus gewann er aus Peritonealexsudat und dem Herzblut Mäusetyphusbacillen. Der Autor nimmt an, daß nicht alle Bakterien abgetötet gewesen sind, es vielmehr auf Grund der Intoxikation zu einer Vermehrung gekommen ist. Wahrscheinlich ist, daß in dem Organismus der Maus bereits Bakterien dieser Art vorhanden waren, die dann auf Grund der Schädigung des Körpers durch das Gift mobilisiert wurden. Eine starke Giftigkeit der abgetöteten Bakterienleiber hat LÖFFLER bei seinen Immunisierungsversuchen konstatiert: 0,01 und 0,0001 g von Agarkulturen, die entweder 2 Stunden auf 120° oder $1/2$ Stunde auf 150° erhitzt waren, töteten bei subkutaner Impfung Mäuse unter schweren Vergiftungserscheinungen innerhalb 36 Stunden.

Pathogenität.

Die Pathogenität der Mäusetyphusbacillen Laboratoriumstieren gegenüber entspricht der der Paratyphusbakterien. Unter den Mäusen sind besonders die Feldmäuse empfänglich.

Die Infektion von Feldmäusen per os gelang LÖFFLER, ausnahmslos, mit Kartoffelkulturen, getränkten Brotstückchen oder Bouillonkulturen, die in den Behälter gegossen wurden. Nach 8—12 Tagen waren die Feldmäuse regelmäßig tot. In allen Kadavern fanden sich die typischen Bacillen.

Brandmäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Tauben, Hühner erkrankten nach Verfütterung der Bacillen nicht. Von zwei jungen, 4 Wochen alten Ferkeln, welche literweise mit Kulturen gefüttert wurden, blieb das eine andauernd gesund, das andere starb 8 Tage nach Beginn der Fütterung an einem Darmkatarrh. Aus den Organen konnten die Bakterien nicht gezüchtet werden.

Ratten, Meerschweinchen, kleine Vögel und Tauben zeigten sich von der Subcutis aus empfänglich. Bei den Vögeln entwickelte sich an der Impfstelle, im Brustmuskel, eine ausgedehnte gelbliche, speckige Infiltration, welche zu nekrotischer Abstoßung der erkrankten Partie führte und Massen von Bakterien enthielt. Letztere konnten aus der Leber der gestorbenen Tiere gewonnen

werden. Aehnlich verlief der Prozeß bei Meerschweinchen. Kaninchen waren weniger empfänglich.

Zur Nachprüfung der Löfflerschen Versuche hat Pfeiffer 1892 eine größere Reihe von Fütterungsversuchen angestellt. Die Versuche, welche Kutscher und Meinicke publiziert haben, wurden an folgenden Tieren vorgenommen:

4 Kaninchen, 8 Meerschweinchen, 3 Katzen, 4 Hunden, 2 Schweinen, 2 Ziegen, 3 Schafen, 2 Pferden, 1 Affen, 2 Gänsen, 2 Enten, 2 Hühnern, 2 Tauben.

Den Tieren wurde das mit 2 Tage alten Bouillonkulturen des Mäusetyphusbacillus sehr reichlich vermischte Futter während des ganzen Versuches, etwa 8 bis 9 Tage lang, gereicht. Keine Krankheitserscheinungen zeigten sich bei den Schweinen, Ziegen, Katzen, Hunden, Gänsen, Enten, Hühnern und Tauben. Von den vier Kaninchen ging eins, ein schwächliches Tier, nach 7 Tagen ein. Im Blut und den Organen fanden sich die Bacillen in Reinkultur. Von acht Meerschweinchen gingen drei, am 8., 9. und 11. Tage, zugrunde. Bacillenbefund wie bei dem Kaninchen. Bei den Hammeln traten schon am 3. Tage Krankheitserscheinungen auf, Fieber, Durchfall, Futterverweigerung. Bei fortgesetzter Zufuhr von Bacillen (mittels Schlundsonde) starben zwei Hammel, das dritte Tier wurde in schwer krankem Zustande getötet. Sektionsbefund bei allen drei Tieren: Hämorrhagische Entzündung des Labmagens und Darmes, leichte Milzschwellung; aus dem Blut konnten Löfflersche Bacillen gezüchtet werden. Mäuse, welche mit dem Blut der Hammel geimpft waren, gingen an Mäusetyphus zugrunde. Auch die Pferde zeigten bald nach der Fütterung deutliche Krankheitserscheinungen, Durchfall, kolikartige Erscheinungen, es wurde daher, da es sich um wertvolle Tiere handelte, der Versuch abgebrochen. Der Affe wurde krank (Verdauungsstörungen), verweigerte 3 Tage lang das Futter. Nach Abbrechen des Versuchs erholte er sich wieder. R. Pfeiffer schließt aus seinen Versuchen, daß der Löfflersche Mäusetyphusbacillus für die meisten Haustiere unter natürlichen Infektionsbedingungen wenig infektiös, wenn nicht vielfach indifferent sei. Denn die Zufuhr der Bacillen bei den Tieren, welche starben (Hammel), war eine ganz enorme, wie sie bei Spontaninfektionen wohl nicht vorkommen kann. Uhlenhuth & Hübener beobachteten bei Schweinen leichtes Kranksein nach Fütterung. Bei einer von Kitt experimentell mit Mäusetyphusbacillen erzeugten Euterentzündung einer Kuh erfolgte eine derartige Verbreitung der Bakterien im Körper, daß starke Diarrhöe mit reichlichen virulenten Mäusetyphusbacillen auftrat.

Folgende zwei Beobachtungen sprechen für eine gelegentliche Pathogenität der Mäusetyphusbacillen für unsere Haustiere.

Krickendt beobachtete auf einem Gute, auf welchem der Rest einer zur Mäusevertilgung gebrauchten Aufschwemmung von Mäusetyphuskulturen in das Futter für Kälber gemischt war, daß eine Anzahl 4—7 Monate alter Kälber an einer Magendarmaffektion erkrankten, der die jüngeren erlagen, während die älteren genasen. Durch bakteriologische Untersuchungen konnte Krickendt den Mäusetyphusbacillus als Ursache der Kälberkrankheit feststellen. Shibajama hat einen Fall tödlicher unbeabsichtigter Infektion eines Pferdes mit Mäusetyphus publiziert, in welchem das Fleisch für Menschen sich äußerst giftig zeigte.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen an Mäusen.

Die Veränderungen, welche die Fütterung an Mäuse hervorruft, sind von Löffler, wie folgt, beschrieben:

„Fast konstant zeigt sich ein Milztumor. Die Milz ist braunrot, groß und derb. Die Leber ist meist parenchymatös getrübt. Gewöhnlich zeigt sie einen sehr starken Fettgehalt, hin und wieder bietet sie auch gelbliche Flocken dar. Bisweilen ist die Leber sehr blutreich, bisweilen trocken glänzend, mehrfach hat sie aber auch ein ganz normales Aussehen. Hin und wieder wird eine Maus gefunden, welche frisches Blut in der Bauchhöhle enthält, ohne daß die Quelle der Blutung aufgefunden werden kann.

Magen und Darm zeigen vielfach Veränderungen. Im Pylorusteil des Magens wie im Anfangsteil des Duodenums finden sich sehr häufig kleine Hämorrhagien in der Schleimhaut, die Peyerschen Haufen sind vielfach gerötet und auch wohl etwas geschwollen. Der untere Teil des Dünndarms ist häufig

mit schwärzlichem Inhalt erfüllt. Die Mesenterialdrüsen sind deutlich, bisweilen stark geschwollen, dunkelgraurot, von Hämorrhagien durchsetzt.

Die Nieren sind meist blaß, bisweilen parenchymatös gefärbt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe fanden sich die Bakterien meist in Haufen innerhalb der Kapillaren angeordnet. Sie bilden Herde, welche an die Typhusbacillenherde beim Menschen erinnern. Vielfach liegen sie innerhalb von großen farblosen Zellen. Die gelblichen Flecke in der Leber, welche mehrfach makroskopisch wahrgenommen werden, enthalten kein Lebergewebe mehr. Diese Stellen stellen sich dar als atrophische, nur aus Gefäßen und Bindegewebe bestehende Partien, welche häufig von Kernwucherung umgeben sind. Stets findet sich in der Mitte dieser Partien ein Bacillenhaufen. Man hat den Eindruck, als ob die Bacillen den Schwund der Leberzellen und die Kernwucherung veranlaßt hätten. An anderen Stellen liegen die Haufen in normalem Gewebe, ohne reaktive Kernwucherung in der Umgebung. Die Mesenterialdrüsen sind von enormen Massen der Bacillen durchsetzt."

Die Empfänglichkeit der Menschen für Mäusetyphusbakterien.

Nach den ersten Mitteilungen von Trommsdorff auf dem Internationalen Kongreß für Hygiene in Brüssel 1903 über Erkrankungen an Durchfällen bei zehn Leuten, die mit dem Legen von Löfflerschen Mäusetyphusbacillen zu tun gehabt hatten, sind weitere Publikationen von Georg Mayer, Shibayama und Fleischanderl erfolgt. Mayer erkrankte selbst im Verlauf seiner Versuche an akuter Enteritis mit positivem Befunde von Mäusetyphusbacillen in seinem Stuhl. Shibayama teilt mehrere einwandfreie Fälle von einzelnen und Massenerkrankungen mit. Es erkrankten einmal 30 Personen, darunter zwei tödlich nach Genuß eines Gemüses, das in einem Holzgeschirr angerichtet war, das vorher zur Aufschwemmung von Mäusetyphuskulturen gedient hatte. In einem andern Fall waren 34 Personen, darunter eine tödlich, an heftiger Gastroenteritis nach Genuß von Fleisch eines Pferdes erkrankt, das einer gelegentlichen Infektion mit Mäusetyphusbacillen erlegen war. In dem Fleisch und den Ausleerungen der Erkrankten fanden sich Mäusetyphusbacillen.

Fleischanderl beobachtete in seiner Praxis mehrere Fälle von akuter Enteritis bei Leuten, welche mit Mäusetyphusbacillen getränkte Brotstückchen auf die Felder verteilt hatten und 24 Stunden später teils schwer, teils leicht erkrankt waren. Unter den Erkrankten befand sich eine Lehrersfamilie, die nichts mit dem Legen des Mäusegiftes zu tun gehabt hatte, die aber am Tage vor dem Ausbruche ihrer Erkrankung ungekochte, aus jenem Hause stammende Milch genossen hatte, in dem kurz zuvor der Mäusegifttrank bereitet worden war. Ein Sohn, der von der Milch nicht getrunken hatte, war gesund geblieben. Aus dem Stuhl der schwerkranken Lehrersfrau wurden Mäusetyphusbacillen gezüchtet. Um über die Frage, ob die Mäusetyphusbacillen die ausschließliche Ursache der beobachteten Erkrankungen bildeten, volle Klarheit zu gewinnen, trank der Berichterstatter selbst eine Aufschwemmung von Bacillen, die damals in dortiger Gegend verwendet wurden, und erkrankte 24 Stunden später an einer akuten, schnell vorübergehenden Enteritis mit positivem Befunde von Mäusetyphusbacillen in seinem Stuhl.

Ungar beobachtete in Bonn eine typhusähnliche Infektion, die wahrscheinlich auf Mäusetyphusbacillen aus der Landwirtschaftlichen Versuchsstation zurückzuführen war. Das Blutserum des Patienten

agglutinierte einige Stämme von Mäusetyphusbacillen, andere nicht. Im Stuhl wurden 2mal Bakterien der Paratyphusgruppe gefunden, die weder vom Patientenserum noch vom Paratyphus- oder Mäusetyphusserum agglutiniert wurden. Es ist daher fraglich, ob tatsächlich eine Infektion mit Mäusetyphusbacillen vorgelegen hat.

Babes & Busila berichten über eine Gruppenerkrankung von 7 Personen 2 verschiedener Familien, welche 2—3 Tage nach Legen von Mäusetyphuskulturen an Magenschmerzen, Kopfschmerzen, Fieber, Roseola (bei einem Kinde) erkrankten. Nach den angestellten Ermittelungen konnte es keinem Zweifel unterliegen, daß es sich um eine Infektion mit den genannten Kulturen handelte. Zwar zeigte das Krankenserum keine spezifische Agglutination, jedoch wurden Mäusetyphusbacillen aus den Dejektionen und aus dem Blut eines Kranken gezüchtet. Sie töteten bei Verfütterung Mäuse unter dem Bilde des Mäusetyphus, während von 10 mit menschlichen Paratyphusbacillen gefütterten Mäusen nur eine einging.

Nach den vorliegenden Berichten unterliegt es keinem Zweifel, daß Mäusetyphusbacillen gelegentlich für Menschen pathogen werden und heftige Gastroenteritis erzeugen können. In Anbetracht dieser Gefahr sind vom Deutschen Reich und von Preußen Verhaltungsmaßregeln zur Verhütung von Gesundheitsschädigungen durch Legen von Mäusetyphusbacillen gegeben worden. (Erlaß vom 4. Mai 1905, Min. Bl. f. Med. usw. Angel. S. 137.)

Die Bakterien der infektiösen Papageienenteritis und der Psittakose der Menschen.

Geschichtliches.

Schon seit dem Jahre 1879 war in Frankreich bekannt, daß im Anschluß an tödliche Erkrankungen frisch importierter Papageien, bei Personen, die mit ihnen in nähere Berührung gekommen waren, sich häufig schwere Erkrankungen typhöser Art, zum Teil mit tödlichem Ausgang, einstellten. In den Jahren 1892—96 wurden jährlich solche Massenerkrankungen in Paris beobachtet, die 1892 zur Entdeckung des Erregers dieser Krankheiten durch Nocard führten. Ihm gelang es gelegentlich einer Epidemie, die 49 Personen mit 16 Todesfällen betraf, aus dem eingetrockneten Knochenmark alter Flügel von Papageien, die auf dem Schiff während des Transports von Amerika nach Frankreich an einer seuchenhaften Enteritis verendet waren, einen Bacillus zu züchten, der nach den später vorgenommenen vergleichenden Untersuchungen alle charakteristischen Eigenschaften der Paratyphusbacillen zeigte.

Durch Verfütterung derselben an gesunde Papageien konnte Nocard das gleiche klinische und anatomische Bild der hämorrhagischen Enteritis mit Milzvergrößerung und Ekchymosen des Peritoneums hervorrufen. Nocard zweifelte daher nicht an der ätiologischen Bedeutung dieses Mikroben für die Papageienenteritis und die im Anschluß daran bei Menschen beobachteten typhösen Krankheitszustände, die als Psittakose bezeichnet wurden.

Gilbert & Fournier fanden dann später in dem Herzblut einer an Psittakose gestorbenen Patientin die Nocardschen Bacillen, die nunmehr ganz allgemein als Erreger nicht nur der Papageienepizootien,

sondern auch der im Verfolg derselben auftretenden menschlichen Krankheiten angesehen wurden.

Die ursächliche Bedeutung dieser Mikroorganismen für die Psittakose der Menschen haben neuerdings Bachem, Selter & Finkler stark in Zweifel gezogen. Sie fanden bei einer in Zülpich und Umgebung im Sommer 1909 in Form atypischer Pneumonien gehäuft auftretenden ansteckenden Lungenkrankheit, die sie epidemiologisch mit Sittichen in Zusammenhang brachten, anstatt der Nocardschen Bacillen, sowohl bei den Kranken und Gestorbenen als auch im Körper der als Ursache und Ausgangspunkt der Kontaktepidemie verdächtigen, im übrigen völlig gesunden Sittiche, anscheinend identische Streptokokken, die sie als Erreger der von Zülpich ausgehenden Epidemie von Lungenerkrankungen ansprachen.

Sie machen darauf aufmerksam, daß in der Pariser Epidemie, in deren Verlauf die Nocardschen Bacillen bei Papageien entdeckt wurden, diese Mikroorganismen nicht ein einziges Mal in den Organen der Verstorbenen gefunden wurden, und daß sie in den Epidemien der folgenden Jahre, bei denen mehrfach Personen zur Sektion kamen, wobei Darminhalt, Sputum, Venenblut, Pleuraexsudat, Milzpunktat und die Organe der Leichen auf das eifrigste nach den Nocardschen Bacillen durchsucht wurden, nur einmal von Gilbert & Fournier angetroffen wurden. Sie weisen ferner darauf hin, daß eine Agglutination der Nocardschen Bacillen durch Blut von Kranken niemals festgestellt ist, obwohl das Blut oft und in den verschiedensten Stadien der Erkrankung daraufhin untersucht wurde. Nach ihrer Ansicht sind die Epidemien zu Paris ebenfalls durch Streptokokken bedingt gewesen, wenn solche auch nur selten nachgewiesen wurden. Jedenfalls halten sie die Nocardschen Bacillen nicht für die Erreger der Pariser Epidemien und schlagen vor, sie anstatt Psittakosebacillen nach Art der Schweinepestbacillen „Papageienpestbacillen“ zu nennen. Ob die Anschauungen der genannten Autoren, denen von mehreren Seiten widersprochen ist, zu Recht bestehen oder nicht, soll hier nicht untersucht werden. Soviel sei nur gesagt, daß ihre Argumente nicht ausreichen, um die Nocardschen Bacillen als Ueberträger gewisser bei Papageien in Gestalt seuchenhafter Enteritiden auftretender Krankheiten auf Menschen auszuschalten. Andererseits muß zugegeben werden, daß die ursächliche Bedeutung der Nocardschen Bacillen für die Psittakose noch nicht über jeden Zweifel erhaben ist. Das ist um so weniger der Fall, als es sich in dem von Gilbert & Fournier untersuchten Falle mit positivem Bakterienbefund im Herzblut um eine Sekundärinfektion gehandelt haben kann, welche ja Bakterien der Paratyphusgruppe, unter die auch die Nocardschen Bakterien zu rechnen sind, in nicht seltenen Fällen zu verursachen pflegen. Wenn also die Frage nach der Aetiologie der Psittakose noch weiterer Klärung bedarf, so kann man doch die Nocardschen Bacillen als Erreger seuchenhafter Enteritis bei Papageien ansehen. Dafür spricht 1) der wiederholt geglückte Nachweis dieser Mikroorganismen in derartigen Krankheitsfällen, 2) das Tierexperiment, in welchem es gelungen ist, ein der natürlichen Seuche gleichendes Krankheitsbild hervorzurufen.

Sicard fand ihn in dem Herzblut eines Papageis, der die Ursache von 5 Erkrankungen war. Gilbert & Fournier wiesen ihn im Herzblut, Darminhalt, Knochenmark, in der Milz und Leber

eines kranken Papageien nach, der keine direkten Beziehungen zu menschlichen Erkrankungen hatte, der aber von einem Händler stammte, von dem ein anderer Papagei Psittakose verursacht hatte.

Eckersdorff züchtete aus dem Herzblut eines nach kurzer Krankheit verendeten zur bakteriologischen Untersuchung eingelieferten Papageien ein dem Nocardschen Bacillus gleichendes Stäbchen, das von Psittakoseserum, aber nicht von Paratyphusserum agglutiniert wurde.

Bachem, Selter & Finkler fanden bei ihren experimentellen Untersuchungen über die Psittakosen in Zülpich in sämtlichen Organen eines Graupapageien, der 14 Tage nach Ankunft einer frischen Sendung an Durchfall und Abmagerung erkrankt und bald darauf verendet war, den Nocardschen Bacillus. Denselben Erreger wiesen sie in Leber, Herz und Lunge eines zweiten Graupapageien derselben Sendung nach, der in demselben Raum mit dem ersteren gehalten, 10 Tage später unter denselben Erscheinungen erkrankt und verendet war.

Im Medizinaluntersuchungsamt zu Hannover wurden 1908 in dem flüssigen Darminhalt eines toten Papageien Paratyphusbacillen gefunden. Der Besitzer des gestorbenen Vogels war bald darnach an Paratyphus erkrankt, und der Besitzer der Vogelhandlung, aus der der Papagei bezogen war, wurde nebst seiner Ehefrau als Paratyphusbacillenausscheider ermittelt.

Auf die engen Beziehungen, die zwischen den Psittakosebacillen und den Fleischvergiftern des Typus Aertryck bestehen, haben zuerst Durham und de Nobele aufmerksam gemacht. Durham fand, daß die Nocardschen Bacillen von dem Serum der Personen, die an Fleischvergiftungen litten, hoch agglutiniert wurden, und de Nobele stellte dieselbe Erscheinung dem künstlich mit Fleischvergiftern hergestellten Immunserum gegenüber fest. Historisch interessant ist es, daß Achard & Bensaude ihre als erste Fälle bekannt gewordenen Paratyphusinfektionen als Psittakosefälle deuten wollten. Die völlige Uebereinstimmung der Psittakosebacillen mit den Vertretern der Hogcholeragruppe ist dann von Böhme festgestellt und später von einer Reihe von Autoren bestätigt worden.

Morphologie, Kultur, Biologie.

In morphologischer, kultureller und biologischer Beziehung gleicht der Psittakosebacillus dem Paratyphusbacillus.

Agglutinatorisch verhält er sich wie die übrigen Glieder der Paratyphusgruppe. Einige Besonderheiten sind von Böhme und Selter beobachtet.

Böhme fand, daß sein Psittakoseserum alle Glieder der Hogcholeragruppe in viel gleichmäßigerer Weise beeinflußte als die monovalenten Seren der einzelnen Stämme, und daß es ferner Typhusbacillen stark mitagglutinierte.

Im Gegensatz dazu agglutinierte in den Versuchen Selters ein mit seinem Stamm hergestelltes Psittakoseserum mit einem Titer von 1:1000 menschliche Paratyphusbacillen nur bis zu einer Verdünnung von 1:100 und Fleischvergiftungsbakterien und Mäusetyphusbacillen nur bis zu einer Verdünnung 1:300. Selter schließt daraus, daß seine Stämme, die von Schweinepestbacillenserum stark agglutiniert wurden, keine echten Paratyphusbacillen, sondern den Schweinepestpacillen zuzurechnen sind.

Pfeifferscher Versuch.

Das Psittakoseserum übt nach den Ergebnissen von Böhme allen Stämmen der Hogcholeragruppe gegenüber im Pfeifferschen Versuch einen gleichmäßigen

Schutz aus und umgekehrt wirken die Seren der verschiedenen Glieder dem Psittakosestamm gegenüber. Bemerkenswert ist, daß in den Versuchen Böhmes das Psittakoseserum gegen Typhus einen viel wirksameren Schutz als gegen die Hogcholeragruppe auszuüben vermochte.

Sacquépée hat durch die Komplementbindungsreaktion die Zugehörigkeit der Psittakosebacillen zur Hogcholeragruppe festgestellt. Sein Stamm reagierte in derselben Weise wie menschliche Paratyphusbakterien und die übrigen Glieder der Paratyphusgruppe.

Giftbildung.

Eine Prüfung der Psittakosebakterien auf ihre Fähigkeit der Giftbildung in flüssigen Medien scheint bis jetzt nur von Heuser ausgeführt zu sein. 2 ccm Filtrat einer 48-stündigen Kultur führten nach der 20. Passage durch Rattenkörper, diesen intraperitoneal injiziert, innerhalb von 2—4 Stunden den Tod herbei, während gleiche Mengen des Filtrats einer gleichalten Bouillonkultur des Ausgangsstamms ohne Wirkung blieben. Toxinversuche mit 9-täg. Bouillonkulturen sowohl der Ausgangsstämme wie der virulenzgesteigerten Stämme zeigten gleich tödliche Wirkung der Kultur wie des Filtrats.

Pathogenität.

Die Pathogenität Laboratoriumstieren gegenüber entspricht der der Paratyphusbakterien und der übrigen Stämme dieser Gruppe: Starke Infektiosität bei subkutaner und intraperitonealer Injektion und die Möglichkeit, tödliche Erkrankungen auch bei stomachaler Einverleibung zu erzeugen (Böhme). Die Empfänglichkeit der Papageien für diese Mikroorganismen ist von Nocard & Selter nachgewiesen. Natürlicherweise sind die Versuche wegen der hohen Geldopfer, die sie erfordern, gering. Selter impfte 2 Sittiche mit $^1/_4$ ccm einer frischen Bouillonkultur subkutan und intraperitoneal. Der intraperitoneal geimpfte Papagei war nach 24 Stunden tot, der andere nach 3 Tagen. Ein mit 0,5 ccm subkutan geimpfter Grünpapagei starb nach 5 Tagen. In den Organen dieser Tiere fanden sich die Erreger in Reinkultur.

Bakterien der Paratyphusgruppe als Erreger einer Pseudotuberkulose bei Meerschweinchen.

Geschichtliches.

Auf das Vorkommen einer sporadisch oder epizootisch mit der Bildung von Knötchen in Milz, Leber, Lymphdrüsen bei Meerschweinschen auftretenden Krankheit haben 1884 Malassez & Vignal aufmerksam gemacht. Eberth nannte diese Krankheit zuerst bacilläre Pseudotuberkulose. Charrin & Roger gelang es bereits 1888, aus pseudotuberkulösen Knoten der Leber und Milz eines spontan eingegangenen Meerschweinchens kleine bewegliche Bacillen zu gewinnen, mit denen sie bei Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen, ein dem ursprünglichen gleiches Krankheitsbild zu erzeugen vermochten. Einen ähnlichen Bacillus fand Dor.

Bei Versuchstieren Pseudotuberkulose erzeugende Bakterien gewannen Nocard & Massalin aus dem Sputum einer Kuh, Courmont aus den Perlsuchtknoten eines Rindes, Hayem aus den Peyerschen Haufen eines an Gastroenteritis verstorbenen Mannes. Theobald Smith beschrieb als Erreger der Pseudotuberkulose bei Meerschweinchen einen Bacillus, den er Bac. pestis caviae nannte, und der große Aehnlichkeit mit den Hogcholerabacillen hatte, sich von ihnen jedoch angeblich durch seine Unfähigkeit, Indol zu bilden, unterscheidet, das man früher den Repräsentanten der Hogcholeragruppe zuschrieb. Seine

Uebereinstimmung mit den Bakterien der Hogcholeragruppe wies dann Wherry nach. Nach diesem Autor sind Epizootien unter Meerschweinchen in Amerika häufig auf diesen Erreger zurückzuführen, der mit einem unter den Namen Azoa als Rattenvertilgungsmittel auf den Markt gebrachten Mikroorganismus identisch sein soll. Auf das Vorkommen von Bakterien der Hogcholeragruppe bei der Pseudotuberkulose der Meerschweinchen ist dann von Durham und van Ermengem hingewiesen. Seitdem sind wiederholt Epizootien unter Meerschweinchen mit positivem Bakterienbefund im In- und Auslande beschrieben und näher studiert worden. So brach z. B. im Lister-Institut eine Seuche unter den Meerschweinchen aus, der 500 Tiere erlagen und die nur 21 Tiere überstanden. Als Erreger wurde ein Bacillus aus der Gruppe der Fleischvergifter ermittelt. Die überlebenden waren immun gegen Fleischvergiftungsbakterien und ihr Serum agglutinierte diesen und den gezüchteten Bacillus. Fünf von den Tieren schieden noch nach 5 Monaten Bacillen aus, waren also echte Bacillenausscheider geworden. Petrie & Brien berichten über eine Seuche in einem Meerschweinchenbestande, der fast alle Tiere erlagen. Aus den eingegangenen Tieren wurde ein Bacillus isoliert, der dem Bac. Aertryck und B. suipestifer in jeder Weise glich und als Erreger der Seuche angesprochen wurde. Es war aber nicht möglich, durch Verfütterung der Keime gesunde Meerschweinchen krank zu machen. Die Autoren nehmen an, daß die Seuche durch ein unbekanntes, unsichtbares filtrierbares Virus hervorgerufen sei, und daß die gefundenen Bakterien als normale Darmbewohner unter dem Einfluß der Seuche mobil geworden und in die Organe eingewandert seien. Sie stützen ihre Ansicht auf die krankmachende Wirkung keimfreien Blutes. In Deutschland sind von Neisser, Böhme, Eckersdorff, Dieterlen, Bofinger seuchenartige Krankheiten mit pseudotuberkulösen Veränderungen bei Meerschweinchen beobachtet und beschrieben worden, bei denen Paratyphusbacillen als Erreger festgestellt werden konnten. Eckersdorff fand unter 100 Stück fast jedes dritte Tier infiziert. Löffler fand einmal bei einer unter den Vorrats-Meerschweinchen des hygienischen Instituts in Greifswald auftretenden Seuche mit Veränderungen der Pseudotuberkulose den Gärtnerbacillus.

Morphologie, Kultur, Biologie.

Morphologisch, kulturell und biologisch gleichen die Mikroorganismen den Bakterien der Paratyphusgruppe, so daß in dieser Beziehung nichts Neues und Anderes zu berichten ist. In den Agglutinationsprüfungen von Eckersdorff, Dieterlen usw. wurden die Erreger von einem Paratyphusserum bis zur Titergrenze agglutiniert.

Ob die Erreger wie die übrigen Glieder der Paratyphusgruppe auf flüssigen Medien hitzebeständige Gifte bilden, ist unseres Wissens noch nicht geprüft.

Pathogenität.

Die Pathogenität ist hauptsächlich Meerschweinchen gegenüber geprüft. Werry hebt hervor, daß auch Mäuse und junge Ratten nach Verfütterung der Kulturen eingingen, und daß sich die Virulenz durch Tierpassagen steigern läßt. Dieterlen konnte bei subkutaner Verimpfung in minimalen Dosen auf Meerschweinchen und bei Verfütterung wiederum Pseudotuberkulose der Milz, nicht aber den Tod hervorrufen, und zwar waren die Veränderungen um so deutlicher, je länger die Tiere am Leben gelassen wurden. Interessant ist, daß

nach der subkutanen Impfung jedesmal die Paratyphusbacillen in der Gallenblase nachzuweisen waren.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen werden von den Autoren übereinstimmend in folgender Weise geschildert: Die vergrößerten und blutreichen Organe der Bauchhöhle, Milz, Leber und Nieren sowie die Mesenterialdrüsen zeigen vereinzelte oder in großen Mengen über das einzelne Organ ausgesäte, ziemlich scharf begrenzte, leicht hervorragende gelbe bis gelbweiße Herde von weicher bis trocken-käsiger Beschaffenheit, die in der Größe zwischen einem Stecknadelknopf und einer großen Erbse schwanken. Besonders die größeren lassen sehr häufig in ihrer Peripherie feine Gefäße erkennen. Bisweilen sieht man Verklebungen oder in älteren Stadien Verwachsungen mit Nachbarorganen — Niere, Leber, Zwerchfell; häufiger liegen die Herde unter dem unverdickten Serosaüberzug oder sind manchmal mit leicht abwischbaren Fibrinflocken belegt. Ein Konfluieren von mehreren Herden, wie es bisweilen eine langsam verlaufende Impftuberkulose der Meerschweinchen zeigt, wird nicht beobachtet, ebensowenig wie ein Befallensein der Lungen, doch ist zu berücksichtigen, daß die Tiere nicht lange an der Seuche krank sind.

Zum Teil erscheint auch der Darm betroffen: häufiger in Form eines Katarrhs mit diffuser Schwellung der Schleimhaut, bisweilen aber auch mit ausgesprochener Lokalisation an den Drüsenapparaten, den solitären wie den aggregierten Follikeln; sie treten dann als weiche geschwellte Herde über die Umgebung deutlich hervor, oft schon von außen sichtbar, oder zeigen in einzelnen Fällen deutliche Geschwürsbildung mit aufgeworfenem, verdicktem Rand. Auch an größeren und kleineren Blutungen in die Mucosa fehlt es nicht, so daß das ganze Bild unwillkürlich an den Typhus beim Menschen erinnert. In fast allen Fällen sind die Mesenterialdrüsen an Milz, Leber und Mesenterium geschwellt, manchmal bis Kirschkerngröße, weich; und von ihrer Schnittfläche wie von der der geschwellten Darmfollikel gelingt es jedesmal, die typischen Bacillen durch Abstreifen herauszuzüchten. Auch im Pankreas sitzen öfter kleinere und größere Knoten.

Im ganzen ist die Aehnlichkeit mit einer durch intraperitoneale Injektion hervorgerufenen echten Tuberkulose nicht zu bestreiten, wenn auch für den, der viele Fälle von Impftuberkulose beim Meerschweinchen gesehen hat, Verschiedenheiten nach Anordnung, Größe und dem Nebeneinander der einzelnen Stadien hervortreten. Schwierigkeiten in der Unterscheidung können entstehen, wenn beide Prozesse nebeneinander vorkommen, oder aber, wenn das Auftreten der Seuche bei den Versuchstieren noch nicht entdeckt ist (Dieterlen).

Die Kälberruhrbakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe.

Geschichtliches.

Die Ruhr der Kälber, eine die Tiere in den ersten Lebenstagen befallende akute kontagiöse Infektionskrankheit, die häufig als Stallseuche zur Beobachtung gelangt und durch profuse Durchfälle sowie rasche Erschöpfung gekennzeichnet ist, stellt nach dem übereinstimmenden Urteil der meisten Autoren keine lokale Darmkrankheit, vielmehr eine allgemeine Krankheit septikämischen Charakters dar. Beim Vorherrschen der septikämischen Erscheinungen und dem Fehlen der Darmerscheinungen spricht man daher öfter nur von einer reinen Septikämie der Kälber. Und wenn an Stelle des Darms eine Beteiligung der Lungen und des Brustfells im Vordergrunde der Erscheinungen steht, pflegt man die Krankheit als septische Pneumonie oder ansteckende Lungen-Brustfellentzündung zu bezeichnen.

Alle drei Krankheiten faßt man unter dem Namen seuchenhaftes Kälbersterben zusammen.

Auf die Frage nach der ätiologischen Einheit dieser Krankheitsformen soll hier nicht näher eingegangen werden. Bisher hat man eine Vielheit von Erregern als Ursache der einzelnen Krankheiten

angenommen, insbesondere Colibakterien und ihnen ähnliche Mikroorganismen, die man als Paracolibakterien (Jensen) oder Pseudocolibakterien (Poels) bezeichnet hat.

Nach dem Ergebnis neuerer bakteriologischer Untersuchungen gehören zu diesen Erregern auch Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe! Es ist das eine Tatsache, die erst in den letzten Jahren bekannt und allgemein anerkannt ist, obwohl bereits 1897 Thomassen eine genaue Beschreibung dieser Bakterien gegeben hat. Er sprach sie damals als Erreger einer neuen mit Nephritis und Bakteriurie verbundenen septikämischen Krankheit der Kälber an, die in Holland jedes Frühjahr unter den Kälberbeständen große Verluste verursachte. Bei der Obduktion fanden sich Blutungen am Endocardium, am Bauchfell, auf der Magen- und Harnblasenschleimhaut, akute hämorrhagische Schwellung der Mesenterialdrüsen, hochgradige akute Milzschwellung, akute Nierenentzündung.

Aus dem Blut, der Bauchhöhlenflüssigkeit, der Leber, den Nieren und dem Harn wurden von Thomassen den Typhusbacillen nahestehende Bakterien gezüchtet, deren Identität mit den Gärtnerbacillen feststeht.

Es sind bewegliche, gramnegative Stäbchen, die auf Gelatine, Agar, in Bouillon und Milch das Wachstum der Gärtnerbacillen zeigten, kein Indol bildeten, Milchzucker nicht vergoren und vom Typhusserum agglutiniert wurden. Später hat dann de Nobele festgestellt, daß sie durch Gärtnerserum agglutiniert wurden, während sie von einem Serum, das mit Aertryk-(Paratyphus-)Bacillen hergestellt war, kaum beeinflußt werden.

Durch subkutane Verimpfung von Bouillonkulturen oder Verfütterung von Bouillonkulturen an 5 Tage alte Kälber konnte Thomassen ein der natürlichen Krankheit gleichendes Bild der Septikämie hervorrufen. Auch ein 3 Monate altes Rind zeigte sich empfänglich.

Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen erlagen einer subkutanen Infektion unter den Zeichen der Septikämie (Milzvergrößerung, Enteritis, Nierenentzündung). 5 Hunde, von denen 4 subkutan, einer intrathorakal infiziert wurden, zeigten nicht die geringste Reaktion, ebensowenig ein Pferd, dem 5 ccm Bouillonkultur subkutan injiziert wurden.

Eine der Thomassenschen Krankheit ähnliche haben (1902) Mohler & Buckley in Amerika bei Kühen beobachtet. Die klinischen Erscheinungen und die pathologischen Veränderungen glichen den von Thomassen bei Kälbern erhobenen Befunden. Bemerkenswert ist, daß bei einer am 26. Tage verendeten Kuh außer Blutungen in den serösen Häuten nekrotische Herde in der Leber gefunden wurden. Als Erreger wurden Bakterien nachgewiesen, die zweifellos der Paratyphusgruppe angehören.

Malvoz hatte ebenfalls bei einer infektiösen Kälberenteritis Bakterien nachgewiesen, deren Zugehörigkeit zur Aertryckgruppe de Nobele nachwies.

Auffallenderweise haben diese Feststellungen in der Folge nicht die gebührende Berücksichtigung gefunden, obwohl damals schon zahlreiche Fälle von Fleischvergiftungen im Anschluß an Enteritis und

septische Erkrankungen von Kälbern mit positivem Nachweis der in diese Gruppen gehörenden Bakterien bekannt waren und in der Folgezeit publiziert wurden. Zwar hatte JENSEN auf die Aehnlichkeit der als Pseudocolibacillen von POELS und als Paracolibacillen von ihm bezeichneten und als Erreger der Kälberruhr angesprochenen Bakterien mit denen der Schweinepestgruppe hingewiesen, und auch JOEST hatte bereits aus ruhrkranken Kälbern Bakterien isoliert, die in ihrem morphologischen und biologischen Verhalten dem Paratyphus-B-Bacillus entsprachen, deren näheres Studium ihm bloß aus äußeren Gründen nicht möglich gewesen war. Der Gedanke an eine mögliche Beziehung dieser tierpathogenen Mikroben zu den damals bekannten Erregern des Paratyphus und der Fleischvergiftung wurde nicht weiter verfolgt, und systematische Untersuchungen, welche allein die so wichtige Frage hätten klären können, unterblieben. Sie sind erst in der jüngsten Zeit in größerem Umfange angestellt.

Zunächst konnten UHLENHUTH & HÜBENER, welche 100 Kälberruhrkulturen aus verschiedenen Gegenden Deutschlands und Dänemarks prüften, feststellen, daß unter den deutschen, neben Coliarten, Paratyphus B.-Gärtnerbacillen und eine von ihnen Paratyphus-C-Bacillus genannte Bakterienart in Betracht kommen, und bezüglich der dänischen ermitteln, daß der als Ursache der Kälberruhr von JENSEN angeschuldigte Paracolibacillus sich von dem Bac. enteritidis GÄRTNER nicht unterscheiden läßt. Auch mehrere im Handel vorkommende und von ihnen geprüfte Kälberruhrsera agglutinierten teils nur die Coliarten, teils gleichzeitig die Paracoli- (Gärtnerarten), teils gleichzeitig die Bakterien der Paratyphusgruppe, teils alle drei Vertreter der verschiedenen Bakteriengruppen, so daß also retrospektiv geschlossen werden konnte, daß Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe zu den Erregern der Kälberruhr zählen, wobei die Frage, ob sie die prima causa der Krankheit darstellen oder eine mehr sekundäre Rolle spielen, nicht erörtert wurde. Diese Befunde wurden dann bestätigt durch TITZE & WEICHEL, sowie LANGKAU. Von SCHMIDT sind umfangreiche Untersuchungen über den Bakteriengehalt der Organe von Kälbern, welche an Ruhr, Septikämie und Lungenbrustfellentzündung gelitten hatten, angestellt. In 63 Fällen fand er 9mal Paratyphusbacillen, unter 19 Kadavern einer Kälberruhrepizootie eines Gutes 8mal, unter 16 anderweitigen Fällen 2mal. Er wies sie ferner intra vitam im Blut kranker Kälber nach und konnte mit ihnen bei gesunden Kälbern durch subkutane Injektion und Versprayung Lungenbrustfellentzündung erzeugen.

Nachdem die Aufmerksamkeit auf die Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe bei der Kälberruhr von neuem gelenkt war, sind diese Erreger mehrfach bei Gruppenerkrankungen angetroffen, so von UHLENHUTH & HÜBENER, TITZE & WEICHEL, RIEMER, FALLY usw. Im Fleisch verdächtiger oder kranker Kälber wurden Paratyphusbacillen von EDENHUIZEN, FRANCKE, IUNACK, LEDSCHBOR und MÜLLER nachgewiesen.

Morphologie, Kultur, Biologie.

Hinsichtlich der Morphologie, Kultur und Biologie gleichen die zur Paratyphus- und Gärtnergruppe gehörigen Bakterien der Kälberruhr

den entsprechenden menschlichen Stämmen. Wenigstens konnten Uhlenhuth & Hübener, Tietze & Weichel sowie Langkau keine Unterschiede feststellen. Zeller fand, daß die meisten Kälberruhrstämme der Paratyphusgruppe im Gegensatz zu den menschlichen Paratyphusstämmen „die Löfflersche Grünlösung 44" trübten, eine Erscheinung, die als arttrennendes Merkmal nicht in Betracht kommen dürfte. Einige Stämme verhielten sich auch auf anderen Nährböden abweichend. Ein Stamm ließ in den ersten 6 Tagen Lackmusmolke fast unverändert, dann trat leichte Rötung, später bleibende tiefrote Färbung auf. Bei einem Stamm stellte sich der Umschlag in Blau erst nach 3—4 Wochen ein. Ein anderer Stamm zeigte im Neutralrotagar weder Gasbildung noch Fluoreszenz. Ein dritter vergärte und entfärbte die Löfflersche Typhuslösung vollständig. Diese Abweichungen sind durchaus möglich, und erklärlich, da die von Schmitt & Zeller isolierten Kälberruhrstämme hauptsächlich solche des Gärtnertypus darstellen und diese in jeder Beziehung variabler sind als die Bakterien des Paratyphus. Da nicht angegeben ist, daß die Stämme nochmals auf Reinheit geprüft sind, so könnte die Abweichung auch durch zufällige Verunreinigung bedingt sein, die bei dem Arbeiten mit so vielen Stämmen durchaus erklärlich wäre.

Bei der Prüfung der Agglutination mittels verschiedener Seren haben sich bemerkenswerte Erscheinungen gezeigt. Zunächst muß hervorgehoben werden, daß eine Reihe der im Laboratorium fortgezüchteten Kälberruhrstämme durch Serum, das mit menschlichen Paratyphus- oder Gärtnerstämmen hergestellt ist, genau so agglutiniert wird wie die menschlichen Stämme und vice versa. Diese Tatsache hat ja gerade zu der Erkenntnis verholfen, daß unter der Vielheit der als Erreger der Kälberruhr angesprochenen Mikroben solche der Paratyphus- und Gärtnergruppe sich befinden.

Sehr eingehende Agglutinationsprüfungen sind von Schmitt & Zeller an 40 von ihnen aus Kadavern an Ruhr, Sepsis und Pleuropneumonie eingegangenen Kälbern gezüchteten Stämmen ausgeführt worden. Außer 5 Menschen-Paratyphusstämmen prüften sie 3 Mäusetyphus- und 1 Ratinstamm und 2 Kälberruhrstämme (Paracoli Jensen). Als Sera dienten ihnen multipartiale und monovalente Kälberruhrsera und Paratyphus-B-Sera. Je nach dem Verhalten diesen Seris gegenüber unterschieden sie 5 Gruppen. Diese lassen sich aber, wenn man von quantitativen Unterschieden absieht, auf 3 Gruppen reduzieren, nämlich erstens solche Stämme, die von den Kälberstämmen-Immunseris hoch, von den Menschen-Paratyphus-B-Immunseris niedrig agglutiniert werden, zweitens solche Stämme, bei denen das Umgekehrte der Fall ist. In die 3. Gruppe gehören Stämme, die von keinem der Sera in größerer Verdünnung beeinflußt werden. Sie beobachteten ferner, daß die Agglutinabilität der menschlichen Paratyphusstämme für Kälberparatyphusserum erheblich zunahm, für ihr eigenes Serum abnahm, wenn dieselben längere Zeit im Körper der Kälber verweilt oder Passagen durch Kälber durchgemacht hatten, menschliche Paratyphusstämme wurden also nicht mehr wie diese, sondern wie Gärtnerstämme agglutiniert. Und zwar geht der Dauer des Verweilens der menschlichen Paratyphusstämme im Kälberorganismus proportional die Abnahme der Agglutinierbarkeit für das homologe Serum und die Zunahme für Gärtnerserum. Das Blut von Kälbern, welche mit solchen ursprünglich echten, aber durch Passagen veränderten Paratyphusstämmen infiziert werden, bekommt die agglutinierenden Eigenschaften der Gärtnerserums. Es ändert sich also im Kälberorganismus nicht nur die agglutininbindende, sondern auch die agglutininbildende Eigenschaft der echten menschlichen Paratyphusstämme zum Gärtnertypus hin. Diese Umänderungen wurden von den Autoren nicht bei allen Stämmen beobachtet. Manche bewahrten den reinen Paratyphuscharakter. Nach ihrer Ansicht ist die Umwandlung nicht nur von der Eigenschaft der Stämme, sondern von Eigentümlichkeiten der Versuchstiere abhängig. Sie scheint ihnen dafür zu sprechen, daß die Bakterien vom Typus Gärtner und vom Typus Paratyphus nicht getrennte Arten, sondern Varietäten einer Art darstellen.

In den Versuchen von Langkau ließen die von ihm gefundenen Kälberruhr-Gärtnerstämme bei Verwendung von Typhus- und Paratyphusserum jede Mitagglutination vermissen, welche die menschlichen Gärtnerstämme in ausgesprochener Weise erkennen ließen. Langkau sieht darin ein beide Arten trennendes Merkmal.

Widerstandsfähigkeit.

Die Widerstandsfähigkeit der Kälberruhrbakterien gleicht der der Paratyphusbacillen. In Gelatinestichkulturen können sie sich bis zu 13 Monaten bei Zimmertemperatur halten. Auf Agar und in Bouillon, bei Eisschranktemperatur ist eine Lebensdauer bis zu 26 Monaten beobachtet. Bouillonkulturen, welche 30 oder 60 Minuten einer Temperatur von 60° im Wasserbad ausgesetzt wurden, oder 30 Minuten lang auf 65° erhitzt werden, zeigen noch lebende Bakterien. 1-stündige Erhitzung auf 65° bewirkt Abtötung aller Individuen.

Giftbildung.

TITZE & WEICHEL fanden, daß die Kälberruhrbakterien der in Rede stehenden Gruppen in 10 Tage alten Bouillonkulturen Toxine bilden. Verfütterung der abgetöteten Bouillonkulturen, resp. des keimfreien Filtrats derselben an Kälber rief Enteritis hervor. Durch halbstündige Erhitzung auf 60° wurden die Toxine abgeschwächt, durch Erhitzung auf 80° unschädlich gemacht. ZELLER impfte 40 Meerschweinchen intraperitoneal mit 1,5—2,0 ccm 24-stündiger Bouillonkultur, die 1 Stunde lang teils auf 65°, teils auf 100° erhitzt war. Alle Tiere blieben am Leben, was nicht Wunder nehmen dürfte, da die Versuchsanordnung zu sehr von der sonst zum Nachweis von Giften der verwandten Bakterienkulturen gebräuchlichen Methodik abweicht. LANGKAU fütterte zwanzig Mäuse mit Filtrat 48-stündiger bei 23° gewachsener Bouillonkulturen. Die meisten wurden krank, nach 4—10 Tagen starben 6 Stück. Der Versuch wurde später in derselben Weise wiederholt, nur mit dem Unterschied, daß die Kulturen Mauspassagen durchgemacht hatten. Die meisten Tiere blieben völlig gesund, einige wurden krank und nur eine Maus starb. Durch Mauspassagen hatte die Fähigkeit der Kulturen, Gifte zu bilden, abgenommen.

Daß Kälberruhrbakterienextrakte hoch toxisch wirken können, haben die Versuche v. SANDES gezeigt. Er versuchte mit Hilfe eines aus Kälberruhrbacillen gewonnenen Bakterienextraktes hochtragende Kühe aktiv zu immunisieren, um dadurch eine Immunität der Kälber vor der Geburt zu erzielen. Die Mehrzahl der geimpften Tiere erkrankte schwer, es traten Durchfälle und Abortus ein, zwei Kühe verendeten sogar. Nach Modifizierung des Verfahrens sollen die Resultate besser geworden sein.

Pathogenität.

Bezüglich der Tierpathogenität gleichen die Kälberruhrstämme der Paratyphus- und Gärtnergruppe den Menschen-Paratyphus- und Gärtnerstämmen.

Nach den Untersuchungen von THOMASSEN, UHLENHUTH & HÜBENER, TITZE & WEICHEL, LANGKAN, SCHMITT & ZELLER sind die Laboratoriumstiere sowohl bei subkutaner, intravenöser und intraperitonealer, wie auch bei stomachaler Einverleibung für die Kälberruhrbakterien empfänglich. Nur Ratten, die subkutan und intraperitoneal mit großen Dosen geimpft wurden, blieben gesund (ZELLER). Bei Tauben entsteht bei intramuskulärer Impfung ein Abszeß. Hühner sind refraktär.

Bei den empfänglichen Laboratoriumstieren entsteht nach Fütterung meist eine hämorrhagische Enteritis mit Schwellung der Mesenterialdrüsen, der Leber und Milz und Bildung von Herdnekrosen in diesen beiden Organen, bei subkutaner oder intravenöser resp. intraperitonealer Impfung das Bild der Septikämie. Die Erreger finden sich in allen Organen.

Durch subkutane, intrathorakale Verimpfung sowie durch Verfütterung gelingt es, Enteritis, Pleuropneumonie, Sepsis bei Kälbern und jungen Rindern hervorzurufen (SCHMITT, TITZE & WEICHEL, UHLENHUTH & HÜBENER). Letztere Autoren haben die Pathogenität der Kälberruhrbakterien für Ferkel nachgewiesen.

Der Bacillus der Knötchenbildung in Kalbslebern (Bac. nodulifaciens Langer).

Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe haben nicht nur für die Kälberruhr eine ätiologische Bedeutung erlangt, sondern sind auch als die Ursache einer besonderen, mit der Bildung von graugelben submiliaren nekrotischen Herden verbundenen Leberkrankheit bei Kälbern erkannt worden.

Geschichtliches.

Auf das Vorkommen von solchen Knötchen in Kalbslebern ist in Deutschland zuerst von Haffner in der 21. Versammlung des Vereins der Schlachthoftierärzte der Rheinprovinz 1902 aufmerksam gemacht, nachdem Vallée in Frankreich bereits 1898 ähnliche Veränderungen an Kalbslebern beobachtet und als eine Form der Pseudotuberkulose beschrieben hatte.

Die Tiere, bei welchen von Haffner solche Lebern gefunden wurden, hatten intra vitam keine Krankheitserscheinungen gezeigt. Bei der Schlachtung aber fand man häufig außer den Veränderungen an den Lebern eine Schwellung der Milz neben punktförmigen Blutungen in den Nieren und Katarrh der Bronchien.

Langer gibt folgende Beschreibung:

„Die Lebern, welche an die Kgl. Tierärztliche Hochschule Berlin von Haffner eingeschickt wurden, hatten ziemlich scharfe Ränder, waren von braunroter Farbe, auf der Schnittfläche hellbraun und zeigten zahllose teils an der Grenze der Sichtbarkeit stehende, teils grießkorngroße, scharf umgrenzte Herde von grauweißer bis orangeroter Farbe. Ueber die Schnittfläche ragten die Knötchen halbkugelig hervor."

Bugge gelang es aus den Knötchen der Leber und aus dem Herzblut von mit Leberstückchen geimpften Mäusen und Meerschweinchen Bakterien von übereinstimmender Beschaffenheit zu züchten. Bei den mit Leberstückchen geimpften Versuchstieren fiel auf, daß auch bei ihnen Knötchen in den Lebern vorhanden waren. Durch Verimpfung der Kulturen an mehrere Mäuse und ein Kaninchen wurden wieder dieselben Veränderungen an den Lebern der Versuchstiere hervorgerufen, wie sie an den eingesandten Kalbslebern festzustellen waren.

Eingehende Versuche über die Morphologie und Biologie der Bakterien und der durch sie bedingten pathologischen Prozesse sind dann durch Langer ausgeführt worden.

Er konnte ebenso wie Bugge in den nekrotischen Herden jedesmal ein Bakterium in Reinkultur nachweisen, das alle Charaktere der Paratyphusbacillen aufwies, vom Paratyphusserum aber nur noch in eine Verdünnung von 1:200 agglutiniert wurde und das er Bacillus nodulifaciens bovis nannte und in die Hogcholeragruppe einreihte. Nach neueren Untersuchungen von Pitt ist der Langersche Bacillus auf Grund der Immunitätsreaktionen unter die Gärtnergruppe zu rechnen. Langer hat bereits selbst eine hohe Mitagglutination seines Bakteriums durch Typhusserum (1:7000) festgestellt, diese Erscheinung jedoch bei dem damaligen Mangel unserer Kenntnisse über Beeinflussung von Gärtnerbakterien durch Typhusserum nicht im Sinne einer Zugehörigkeit des Erregers zur Gärtnergruppe deuten können. Wahrscheinlich hat Langer beide Arten in Händen gehabt.

Die beschriebenen Veränderungen sind ein verhältnismäßig häufiger Befund.

Manche Kälber zeigen schon bei Lebzeiten schwere Krankheitserscheinungen. Sie bieten ebenso wie eine beschränkte Anzahl der übrigen bei der Lebendbeschau als gesund befundenen Kälber nach der Schlachtung das Bild einer akuten Septikämie mit Schwellung der großen Körperparenchyme und mißfarbener ikterischer Beschaffenheit des Fleisches. Die überwiegende Mehrzahl macht aber im allgemeinen einen vollkommen gesunden Eindruck bis auf die rein lokalen Veränderungen. Wirkliche Septikämie liegt nur bei einem kleinen Teile der mit akuten Allgemeinerscheinungen behafteten Kälber vor. Primärherde irgendwelcher Art, von denen die Krankheit ausgegangen sein oder die Bacillen Eintritt ins Blut erlangt haben könnten, wurden nicht ermittelt (LEDSCHBOR).

Daß auch Colibakterien ähnliche Knötchen in Kalbslebern verursachen können, hat FRANCKE nachgewiesen.

Morphologie, Kultur und Biologie.

Die Bakterien gleichen in jeder Beziehung den Angehörigen der Paratyphus- und Gärtnergruppe. STROMBERG beobachtete allerdings bei einem aus einer verdächtigen Kalbsleber gezüchteten Stamme des Gärtnertypus eine Gerinnung der Milch am 47. Tage. In den Versuchen PITTS tötete die Einwirkung einer Temperatur von 70° nach 1 Minute weder Gärtnerbakterien noch die Bakterien der Leberknötchen ab, dagegen ertrugen beide Arten nicht eine Einwirkung derselben Temperatur von 3 Minuten Dauer.

Giftbildung.

Giftbildung ist bisher nicht festgestellt worden. LANGER impfte subkutan mit Filtraten 24-stündiger Bouillonkulturen, ferner mit 2 Minuten bei 99° gehaltenen Bouillonkulturen, und mit Filtrat von aufgeschwemmtem Leberbrei, ohne krankmachende Wirkung. PITT verimpfte 24-stündige Bouillonkulturen, welche 10 Minuten lang bei 100° gehalten waren, intraperitoneal in Mengen von 0,5 ccm an Mäuse und von 4,0 ccm an Meerschweinchen, ohne Auslösung von Krankheitserscheinungen. Beide Autoren sprechen den Bakterien die Fähigkeit, Toxine zu bilden, ab. Dieser Schluß ist zu voreilig. Es ist möglich, daß sie bei anderer Versuchsanordnung, namentlich bei Verwendung älterer Kulturen, positive Resultate gehabt haben würden.

Pathogenität.

Die Pathogenität Laboratoriumstieren gegenüber gleicht eher den Kälberruhrbakterien und den anderen Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe.

Mäuse gehen nach subkutaner Impfung von $^1/_{10000}$ ccm Bouillonkultur (LANGER) im Verlaufe von einem bis zu fünf Tagen unter den typischen Erscheinungen (struppiges Haarkleid, verklebte Augen, Abmagerung, Durchfall) ein. Ebenso verhalten sich Meerschweinchen. Bei der Sektion findet sich eine Schwellung der Bauchorgane (Leber, Milz, Nieren) und das Lebergewebe meist mit zahlreichen kleinen und kleinsten grauweißen Herden durchsetzt, die auf dem Durchschnitt halbkugelig hervortreten. Auch nach Fütterung gehen Mäuse genau unter denselben Erscheinungen zugrunde. In den Versuchen von PITT verliefen Fütterungsversuche an Mäusen und Meerschweinchen mit Reinkulturen und fein zerteilten Leberstückchen zunächst negativ. Durch Tierpassagen gelang es leicht, die Virulenz für beide Tierarten zu steigern, so daß Mäuse schon nach 24 Stunden unter den schwersten Vergiftungserscheinungen eingingen. Kaninchen sind weniger empfänglich. BUGGE konnte sie mit Erfolg infizieren. Bei Fütterung und Impfung von Hunden sind Krankheitserscheinungen nicht beobachtet worden.

Die Pathogenität für Kälber ist bisher nur in zwei Versuchen von LANGER geprüft. Ein 4 Tage altes mit 2 Oesen einer frisch gewonnenen Reinkultur intravenös geimpftes Kalb erkrankte schwer unter den Erscheinungen der Sepsis

und verendete am 8. Tage. Bei der Obduktion zeigte die Leber die charakteristischen Herdnekrosen. Aus allen Organen konnte der verimpfte Bacillus gezüchtet werden. Ein 6 Wochen altes, mit 300 ccm Bouillonkultur gefüttertes Kalb zeigte außer geringem Fieber keine Krankheitszeichen. Nachdem es 3 Wochen später an einer interkurrenten Krankheit eingegangen war, fanden sich in der Leber die beschriebenen Knötchen, jedoch gelang es nicht, aus ihnen die Bakterien zu züchten.

Man muß annehmen, daß es sich bei den lokalen Krankheitsprozessen der Leber von Kälbern um Residuen einer Allgemeininfektion handelt, die durch dieselben Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe hervorgerufen wird, welche ätiologisch für die Ruhr und Septikämie der Kälber, sei es als primäre oder sekundäre Infektionserreger, in Betracht kommen.

Befunde von Bakterien der Paratyphusgruppe bei anderweitigen Tierkrankheiten.

Smith hat zuerst in einem Falle epizootisch auftretender Fehlgeburten von Stuten aus der Scheide einer Stute nach Abort Bakterien der Salmonellagruppe gezüchtet. Sie wurden später von Lignières bei einer gleichen Epizootie wiedergefunden. Gelegentlich einer in Nordbrabant 1910 aufgetretenen Enzootie seuchenhaften Abortes bei Stuten konnten von de Jong Paratyphusbacillen als Ursache der Seuche einwandfrei nachgewiesen werden. Der aus einem Fötus gezüchtete Paratyphusstamm wurde von dem Serum der Stuten, welche abortiert hatten, agglutiniert und rief nach intravenöser Injektion bei Kühen und Stuten Abort hervor und fand sich stets in den Föten. Eine trächtige Stute gelang es nach Verfütterung aber nicht durch intravaginale Injektion zu infizieren. Trächtige Meerschweinchen abortierten nach Infektion per os. Bei den experimentell hervorgerufenen Abortusfällen dauert die Inkubation wie bei der spontanen Infektion etwa 14 Tage.

Als Ursache einer spontan aufgetretenen Kaninchenepizootie haben Holst sowohl wie Hottinger Bakterien der Paratyphusgruppe festgestellt.

Von Tartakowski wurde als Erreger einer septischen Enteritits bei Sperlingen ein Mikroorganismus beschrieben, der nach Sacquépeé zur Salmonellagruppe gehört. Als Ursache seuchenhafter Enterititis und fibrinöser Pleuritis und Peritonitis bei Kanarienvögeln sind von Pfeiler, ferner von Adam und Meder Bakterien festgestellt, die sich in ihrem kulturellen Verhalten und ihrer Pathogenität durch nichts von Paratyphus B-Bacillen unterscheiden.

Immunität und Immunisierung.

Ueber die wichtige Frage nach dem Vorkommen einer angeborenen oder erworbenen Immunität des Menschen gegenüber den Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe liegen bis jetzt sichere, verwertbare Angaben aus Beobachtungen in der Praxis nicht vor. Pröscher & Roddy behaupten zwar, daß das Ueberstehen einer Paratyphusinfektion Schutz gegen eine spätere Infektion mit den nämlichen Erregern verleihe, bringen aber dafür keine einwandfreien

Beweise. Nach Analogie des Typhus könnte man auch beim Paratyphus von vornherein das Auftreten einer Immunität beim Menschen annehmen. Auch der Umstand, daß bisher Beobachtungen, welche das Gegenteil beweisen, nicht bekannt geworden sind, könnte in demselben Sinne verwertet werden. Wichtiger als diese Schlußfolgerungen erscheinen Beobachtungen von Immunitätserscheinungen bei empfänglichen Tieren unter natürlichen Verhältnissen und die Ergebnisse des Tierexperiments im Laboratorium, mit Hilfe dessen es gelingt, künstlich eine aktive und passive Immunität zu erzeugen.

Aktive Immunität und Immunisierung.

1. Durch Fütterung.

Die bei älteren Ratten vorhandene Immunität gegenüber den Rattenschädlingen (Gärtnergruppe) ist nach den interessanten Untersuchungen von Trautmann und von Xylander auf eine unter natürlichen Verhältnissen erfolgte Aufnahme der in den Abfällen und Sielen verbreiteten Bakterien zurückzuführen.

Man kann infolgedessen daran denken, daß auch viele Menschen durch ständige Aufnahme von diesen Bakterien eine gewisse Immunität erlangt haben. Der Gedanke liegt um so näher, als im Tierexperiment eine Immunisierung **per os** mit diesen Bakterienarten gelungen ist (Löffler, Uhlenhuth & Hübener, Wolf, Eijiro Yoshida).

Löffler verabfolgte Mäusen per os abgeschwächte und abgetötete Mäusetyphusbacillen. Ein Teil der Tiere starb, und zwar an den aufgenommenen Giften, ein Teil blieb bei der späteren Fütterung gesund. Die Versuche zeigten somit, daß es möglich ist, die für die Infektion per os mit dem Mäusetyphusbacillus so überaus empfindlichen Feldmäuse gegen die Infektion zu schützen, und zwar durch längere Zeit fortgesetzte Darreichung **per os** von abgetöteten Bacillen, während durch die Vorbehandlung mit solchen in verschiedener Weise abgetöteten Bacillen von der Unterhaut oder vom Peritoneum aus eine Immunisierung nicht erreicht werden konnte. Nach Löfflers Anschauung handelt es sich dabei um eine Organimmunität.

Uns ist es gelungen, durch einmalige Verfütterung von Paratyphus-B-Hogcholerabacillen, der im normalen Schweinedarm und in einwandfreier Wurst vorkommenden ähnlichen Bakterien an Mäuse gegen Mäusetyphus zu immunisieren. Wolf und Eijiro Yoshida konnten mit menschlichen Paratyphusbacillen Mäuse per os gegen Mäusetyphus immunisieren.

Kolle, Kutscher & Meinicke fütterten Meerschweinchen mit Paratyphus- und Mäusetyphusbacillen. Nach 4 Wochen erwiesen sich die Tiere hochimmun gegen die intraperitoneale Infektion mit der 1000—10000-fach tödlichen Menge Paratyphus- und Mäusetyphusbacillen, und zwar auch wechselseitig. Durch Fütterung mit abgetöteten Paratyphusbacillen konnten sie keine Immunität erzielen.

Auch bezüglich anderer Bakterienstämme liegen einzelne Beobachtungen vor, welche auf die Möglichkeit einer Immunisierung per os schließen lassen.

Von 4 mit den Langerschen, aus Leberknötchen von Kälbern gewonnenen Bakterien gefütterten Mäusen gingen 3 ein, eine blieb

am Leben. Zweimalige spätere Impfungen mit übertödlichen Dosen überstand sie.

In den Versuchen von Brien & Petri über Pseudotuberkulose der Meerschweinchen zeigten sich diejenigen Tiere, welche eine Fütterung überstanden hatten, gegen den homologen Stamm und Fleischvergifter geschützt.

Metschnikoff & Besredka benutzten bei ihren Versuchen, Affen gegen Typhus zu immunisieren in zwei Fällen Paratyphusbacillen, die aus dem Blut eines an Paratyphus gestorbenen Menschen stammten. Ein Affe (Schimpanse) erhielt per os eine einer Rouxschen Flasche entsprechende Menge der Kultur. Danach trat eine fieberhafte Reaktion von 15-tägiger Dauer auf, während der das Blut frei von den Erregern war. Einige Tage nach Abklingen der Reaktion erhielt das Tier 1/2 Flasche Typhusbacillenkultur, die aus menschlichen und durch Affenpassagen gezüchteten Stämmen zusammengesetzt war. Danach trat nicht die geringste Reaktion auf. Die Temperatur blieb normal, das Blut steril, während das Kontrolltier an einem charakteristischen typhösen Fieber erkrankte. Bei der 4 Wochen später vorgenommenen Obduktion fanden sich keine Veränderungen an den Organen und keine Paratyphus- oder Typhuserreger.

In dem anderen Falle kam nur 1/4 Rouxsche Flasche zur Verwendung, wonach eine leichtere Reaktion auftrat. 3 Wochen später Verabfolgung 1/2 Flasche Typhuskultur von menschlichen und Affenpassagestämmen. Danach erkrankte das Tier an leichtem Fieber mit positivem Befund der Bakterien im Blut, jedoch war die Höhe und Dauer des Fiebers bei dem Kontrolltier viel stärker. Bei der 3 Wochen später vorgenommenen Obduktion enthielt die stark vergrößerte Milz und Niere Reinkulturen des Eberthschen Bacillus, während die Untersuchung auf Paratyphusbacillen negativ ausfiel.

Die Autoren schließen aus ihren Versuchen, daß es möglich ist, menschenähnliche Affen mit massigen Dosen von Paratyphusbacillen gegen Typhus per os zu immunisieren!

2. Durch Impfung.

Aktive Immunisierungsversuche in größerem Umfange mittels Impfung haben zuerst Kolle, Kutscher & Meinicke an Meerschweinchen mit Paratyphus- und Mäusetyphusbacillen ausgeführt.

Mit wenigen Ausnahmen zeigten sich die Tiere immun, nicht nur gegen den homologen Stamm, sondern auch gegen andere Stämme der Hogcholeragruppe (Paratyphus, Mäusetyphus und Fleischvergifter).

Fränkel & Much haben mit ihrem aus perityphlitischem Eiter gezüchteten Paratyphusbacillus einige Immunisierungsversuche angestellt.

1 Oese einer 24-stündigen Agarkultur wurde in 10 ccm sterilen Wassers verrieben und dieses mit 5 Proz. Phenol versetzt. Eine gleiche Bacillenemulsion wurde durch ein zweimaliges je 1-stündiges Erhitzen auf 60° abgetötet. Zwei Meerschweinchen erhielten eine einmalige Injektion von 2 ccm intraperitoneal, die sie gut vertrugen. 1 Woche später wurden sie und 2 Kontrollen mit 1/1000 Oese des Stammes intraperitoneal geimpft. Während die Kontrollen beide am 7. Tage tot waren, lebte das eine vorbehandelte Tier noch einen Monat, das andere blieb dauernd am Leben.

Versuche, mit Endotoxinen zu immunisieren, schlugen fehl.

Versuche, durch intraperitoneale Injektion von 2 ccm 3 Tage alter Bouillon- und Peptonwasserkulturen, die mit Karbolglyzerin sterilisiert, klar zentrifugiert

und filtriert waren, zu immunisieren, mißlangen insofern, als von 4 Meerschweinchen nur eins die Vorbehandlung überlebte, aber einer 7 Tage später vorgenommenen Impfung mit $^1/_{1000}$ Oese erlag. Die Kulturfiltrate erwiesen sich unter den angegebenen Bedingungen als zu giftig.

Die genannten Autoren versuchten ferner mit Aggressinen zu immunisieren. Durch intraperitoneale Injektion von großen Mengen Bacillen in etwa 3 ccm sterilem Aqua dest., der die Meerschweinchen innerhalb der ersten 24 Stunden erlagen, erhielten die Autoren Exsudatmengen zwischen 2 und 10 ccm. Das Exsudat wurde entweder durch Karbolglyzerin oder Chloroform sterilisiert und in Mengen von 0,1; 0,25; 0,5; 1,0 intraperitoneal injiziert. Die Nachimpfung mit $^1/_{1000}$ Oese geschah 7 oder 14 Tage später. Von vier Tieren starben drei, wenn auch später, als die mit Aggressin vorbehandelten, eins kam mit dem Leben davon.

Immunserum von Meerschweinchen, die mit Aggressin vorbehandelt, nachträglich infiziert und 8 Tage später getötet waren, vermochte nach intraperitonealer Injektion von 2 ccm bei bereits infizierten Tieren den tödlichen Ausgang um einige Tage zu verzögern, selbst wenn die Einspritzung erst am 3. Tage nach der Infektion erfolgte. Bei einer gleichzeitig vorgenommenen Immunisierung blieben die Tiere noch etwa 14 Tage am Leben.

Immunisierungsversuche mit dem durch Chloroform sterilisierten, klar zentrifugierten eitrigen Gallenblaseninhalt der an Infektion gestorbenen Meerschweinchen, welcher in Mengen von 0,01, 0,1, 0,5, 1,0 zugleich mit $^1/_{1000}$ Oese Bakterien intraperitoneal eingespritzt wurde, verliefen günstiger, indem von fünf Tieren zwei am Leben blieben, bei den anderen der Tod gegenüber dem Kontrolltiere merklich verzögert wurde. In weiteren Versuchen zeigte es sich, daß Vorbehandlung mit normaler Galle eine immunisierende oder wenigstens resistenzerhöhende Wirkung gegenüber Paratyphusbacillen auslöst.

Da man den Bacillus suipestifer früher für den Erreger der natürlichen Schweinepest hielt, so versuchte man auch auf alle mögliche Weise Tiere zu immunisieren. Daher kommt es, daß über diesen Erreger zahlreiche Laboratoriumsversuche zur Auffindung einer wirksamen Schutzimpfung existieren. Man hat lebende, abgeschwächte, abgetötete Kulturen subkutan, intravenös und stomachal angewendet, Bacillenextrakte, Enzyme und Aggressine zur Vorbehandlung genommen und in allen Fällen einen mehr oder weniger nachweisbaren Schutz gegen die Bacilleninfektion, aber erklärlicherweise nicht gegen die natürliche Seuche erreichen können.

Salmon & Smith versuchten Schweine durch subkutane Impfung kleinster Dosen zu immunisieren. Es bildeten sich an der Impfstelle häufig Abszesse und Verkäsungen. Bei intravenöser Injektion kleinster Dosen trat eine Widerstandsfähigkeit derart ein, daß nachfolgende tödliche Dosen zwar krankmachend, aber nicht tödlich wirkten. Bei der Vorbehandlung erkrankte meist ein Teil der Tiere und geriet in das Stadium des Kümmerns.

de Schweinitz beobachtete eine Immunität gegen eine subkutane Infektion mit Suipestiferbacillen, wenn sie mit Stoffwechselprodukten der Hogcholerabacillen vorbehandelt waren. Ebenso gelang es ihm, durch eine einmalige Injektion von 0,04 g der von ihm aus Hogcholerakulturen gewonnenen Enzyme Meerschweinchen gegen tödliche Dosen von Suipestiferbacillen, denen Kontrolltiere erlagen, zu schützen. de Schweinitz fand ferner, daß das Serum von Kühen, Pferden, Eseln, Maultieren, welche mit lebenden und abgetöteten Kulturen vorbehandelt, bei Meerschweinchen, welche mit Hogcholerabacillen infiziert wurden, nicht nur eine schützende, sondern auch heilende Wirkung ausübte.

Schmidt gewann aus Suipestiferbacillen nach der Briegerschen, Conradischen und Mc Fadyeanschen Methode spezifische Stoffe, mit denen er durch einmalige Injektion kleine Laboratoriumstiere gegen eine Infektion schützen konnte. Es gelang Prettner mit sterilen Exsudaten, die durch Suipestiferkulturen bei Schweinen gewonnen waren, andere Schweine gegen eine Infektion von Suipestiferbacillen zu schützen.

Ebenso konnte Weil durch Vorbehandlung von Schweinen mit sterilisierten Exsudaten, die künstlich mit Schweinepestbacillen bei Schweinen hervorgerufen waren, eine prompte Immunität gegen diese Mikroorganismen erzeugen.

In der Hoffnung, Mäusetyphusbacillen als Vaccin gegen die Schweinepest verwenden zu können, prüften Wassermann, Ostertag & Citron das gegen-

seitige immunisatorische Verhalten des Löfflerschen Mäusetyphusbacillus und der Schweinepestbacillen an Kaninchen und Meerschweinchen.

Sie gingen in der Weise vor, daß sie Kaninchen zuerst eine nicht tödliche Dosis von Mäusetyphusbacillen subkutan gaben. Es erfolgte darauf in den nächsten 5—6 Tagen in der Regel eine mehr oder weniger starke Infiltration, die zuweilen in Abszeßbildung überging und bei einem Teil der Tiere den Tod verursachte. Nach Rückbildung der Infiltration wurden die Tiere mit $^1/_{10}$—$^1/_5$ Oese Mäusetyphusbacillen intravenös nachgeimpft. Wenn auch diese Infektion überstanden war, wurden die Tiere mit Kontrolltieren auf Immunität gegenüber Schweinepestbacillen geprüft (in welcher Weise ist nicht gesagt). Es zeigte sich dann, daß sie die Infektion mit Schweinepestbacillen dauernd überstanden, während die Kontrolltiere innerhalb 2—5 Tagen akut zugrunde gingen. Bei Meerschweinchen ließen sie auf die subkutane Injektion eine intraperitoneale von Mäusetyphusbacillen folgen und erzielten auf diese Weise Schutz gegen eine tödliche Schweinepestbacilleninfektion.

Marks hat zahlreiche Versuche an Mäusen mit einem Schweinepeststamm zwecks aktiver Immunisierung, um sie so gegen den Tod durch Verfütterung zu schützen, angestellt. Er hat dabei so ziemlich alle in Betracht kommenden Arten der aktiven Immunisierung angewendet, die subkutane und intraperitoneale Einspritzung von toten Kulturen in den verschiedensten Intervallen, die Fütterung mit abgetöteten Kulturen und mit stark verdünnten lebenden Kulturen. Es gelang in keinem Falle und in keiner Weise, einen dauernden spezifischen Schutz gegen den Tod durch Fütterung zu erzielen.

In den Versuchen Pitts erwarb eine mit 0,5 ccm einer bei 100° abgetöteten Bouillonkultur intraperitoneal injizierte Maus und ein mit 4 ccm derselben Kultur ebenso vorbehandeltes Meerschweinchen einen Schutz gegen eine absolut tödliche Dosis lebender Bakterien, welche das Kontrolltier in 24 Stunden tötete.

Bezüglich der Immunisierungsversuche von Kraus & Stenitzer, sowie Franchetti mit Paratyphusbacillengiften wird auf das Kapitel über Giftbildung verwiesen.

Passive Immunität und Immunisierung.

Im Gegensatz zur aktiven Immunisierung hat die passive Immunisierung mittels Sera keine befriedigenden Resultate gegeben. Die meisten Versuche sind auch hier wegen ihrer vermeintlichen praktischen Bedeutung mit Schweinepestbacillen angestellt. Daß das mit ihnen hergestellte Serum in der Praxis nicht viel genützt hat, ist ja verständlich, nachdem festgestellt ist, daß die Mikroorganismen nicht die eigentliche Ursache der Schweinepest sind, sondern nur als sekundäre Erreger in manchen Fällen eine Rolle spielen. Aber auch die im Laboratorium erzielten, wenig befriedigenden Resultate sind erklärlich, da es sich bei den mit den verschiedenen Stämmen hergestellten Seris in der Hauptsache um endotoxische Sera handelt, von denen keine allzu großen Erfolge zu erwarten sind.

Smidt versuchte Mäusen durch Injektion von Schweinepestserum einen passiven Schutz gegen Mäusetyphusbacillen zu verleihen, konnte jedoch nur eine den Tod verzögernde, aber nicht verhindernde Wirkung feststellen. Dieselbe Wirkung hatte Bruck, wenn er Mäuse mit Mäusetyphusimmunserum behandelte und nachher mit Mäusetyphusbacillen infizierte. Auch Wassermann, Ostertag & Citron hatten bei der Behandlung von Kaninchen mit monovalenten oder polyvalenten verschiedenen Schweinepestseris oder mit Mäusetyphus-Immunserum kein anderes Resultat als Smidt bei seinen Mäuseversuchen.

III. Bakterien der Gärtner- oder Ratingruppe (Rattenschädlinge).

Der Bacillus enteritidis Gärtner.

Geschichte und Bedeutung für die menschliche Pathologie.

Der Bacillus enteritidis Gärtner wurde 1888 von Gärtner entdeckt und als Ursache der gastrointestinalen Form der Fleischvergiftung festgestellt. Ueber die Geschichte dieses Erregers ist bereits in dem Kapitel Fleischvergiftungen das Notwendigste gesagt, so daß wir uns an dieser Stelle mit einem diesbezüglichen Hinweis begnügen können.

Seine Bedeutung für die menschliche Pathologie liegt auf dem Gebiete der Fleischvergiftungen. Hier spielt er dieselbe Rolle wie der Paratyphus-B-Bacillus. Von den im Kapitel Fleischvergiftungen zusammengestellten bakteriologisch untersuchten Fleischvergiftungsepidemien waren 42 durch Gärtnerbacillen hervorgerufen. In manchen Gegenden scheinen die Gärtnerinfektionen häufiger zu sein. So entfielen nach Aumann in Hamburg unter 51 im Hygienischen Institut erhobenen positiven Befunden 32 auf Gärtnerbacillus und 19 auf den Paratyphus-B-Bacillus. Trautmann macht darauf aufmerksam, daß in Hamburg der Gärtnerbacillus vorwiegend aus dem Fleisch erwachsener Rinder wie aus Kalbfleisch gezüchtet worden ist.

Bemerkenswert ist, daß der Gärtnerbacillus bisher verhältnismäßig wenig bei anderen als durch Fleisch hervorgerufenen Nahrungsmittelinfektionen festgestellt worden oder als Erreger einer dem genuinen Paratyphus ähnlichen Krankheit ermittelt worden ist. Von Babes wurde er einmal bei Gruppenerkrankungen der Lumpensammler an der Peripherie von Bukarest gefunden. Die Erkrankung hatte mehr den Charakter eines Petechialfiebers und war gutartiger als der Abdominaltyphus.

Auch Netter berichtet über typhusähnliche, über 2 Monate sich erstreckende Krankheitsfälle dunklen Ursprungs, bei denen als Erreger der Gärtnersche Enteritidisbacillus festgestellt sein soll, desgleichen Guinon über eine durch Gärtnerbacillen verursachte paratyphusähnliche Krankheit mit großen Fieberschwankungen, negativem Widal für Typhus, positivem Widal (1 : 500) für Gärtnerbacillen.

In den Berichten der Medizinaluntersuchungsämter vom Jahre 1908, die Döpner zusammengestellt hat, sind Befunde von Gärtnerbacillen nur zweimal erwähnt. Von dem Untersuchungsamt in Stade wurde bei einer Epidemie im Kreise Hadeln der Bacillus enteritidis Gärtner ermittelt. Nähere Angaben über Ursprung und Verlauf der Epidemie sind nicht gemacht. In Düsseldorf wurde unter 109 typhusverdächtigen Stuhl- und Urinproben einmal der Gärtnerbacillus gefunden. Kathe ermittelte ihn als Ursache einer Reihe von Enteritisfällen, über deren Ursache nichts Näheres gesagt ist, in der Nervenklinik in Halle a/S.. Aumann berichtet über positiven Befund von Gärtnerbakterien in einem Schokoladenpudding, nach dessen Genuß erwachsene Personen eines Kinderheims unter Vergiftungserschei-

nungen erkrankt waren, und über den Nachweis dieser Erreger in einer geöffneten Konservenbüchse mit Spinat, dessen Genuß eine Familienerkrankung hervorgerufen hatte. Eine unter Soldaten aufgetretene Massenerkrankung führen Bofinger & Dieterlen auf den Genuß von Kartoffelsalat zurück und nehmen an, daß dieser mit Gärtnerbacillen, welche in den Stühlen Erkrankter gefunden wurden, infiziert gewesen sei. Ein direkter Beweis war nicht mehr zu erbringen. So mögen Fälle von Nahrungsmittelinfektionen mit Gärtnerbacillen wohl öfter vorkommen als bisher angenommen ist. Im allgemeinen dürften sie aber doch zu den seltenen Erscheinungen gehören.

Morphologie, Biologie, Kultur.

In morphologischer, kultureller, chemisch-biologischer Beziehung gleicht der Bacillus enteritidis Gärtner im allgemeinen dem Paratyphus-B-Bacillus. Alles, was in den betreffenden Kapiteln über diesen Bacillus gesagt ist, gilt auch für den Gärtnerbacillus. Während aber bei den Bakterien der Paratyphusgruppe ein abweichendes Verhalten von der Norm zur Ausnahme, die Konstanz der Erscheinungen und Reaktionen vielmehr zur Regel gehört, lassen die Gärtnerbacillen viel häufiger und in viel höherem Grade Unregelmäßigkeiten und Abweichungen erkennen.

Die Gärtnerbacillen sind lebhaft bewegliche Kurzstäbchen von der Größe und Gestalt der Paratyphusbacillen, so daß sich beide Bakterienarten morphologisch nicht auseinanderhalten lassen.

Die Beweglichkeit ist in den meisten Fällen eine recht erhebliche. Aumann fand bei einer Fleischvergiftungsepidemie in Hamburg die isolierten Gärtnerstämme völlig unbeweglich. Eine lebhafte Beweglichkeit trat erst auf, nachdem die Stämme 4 resp. 6 Tage lang umgestochen waren. Merkwürdig war, daß diese anfänglich unbeweglichen Stämme vom Gärtnerserum nur in geringem Maße beeinflußt wurden, daß aber mit dem Auftreten der Beweglichkeit die Agglutinabilität stieg, woraus auf einen Zusammenhang beider Erscheinungen geschlossen werden kann.

Ein Auswachsen zu langen Fäden kommt selten vor.

Wie die Paratyphusbacillen gedeihen die Gärtnerbacillen sowohl bei Sauerstoffzutritt wie Sauerstoffabschluß, bei Zimmertemperatur wie bei 37°.

Die Bouillon trüben sie gleichmäßig mit und ohne Häutchenbildung.

Auf Gelatine, welche nicht verflüssigt wird, treten typhusähnliche Kolonien mit gezacktem oder glattem Rande auf.

Auf Agarplatten sind undurchsichtige Kolonien mit unscharfem gezackten Rande und gekörnter Oberfläche häufiger als die durchsichtigen, glatten, kreisrunden.

Auf Blutagar tritt keine Hämolyse auf.

Das Wachstum in Milch gleicht dem der Paratyphusbakterien. Während die Paratyphusbakterien mit ziemlich großer Regelmäßigkeit in Lackmusmolke zunächst eine Rötung und nach kurzer Zeit (2—6 Tagen) den Umschlag in Blau hervorrufen, zeigen die Gärtnerstämme manche Unregelmäßigkeiten. Bei einigen tritt überhaupt keine Rötung ein, sondern gleich Umschlag in Blau, bei anderen erreicht die Rötung einen hohen Grad, das Stadium der Säurebildung ist sehr verlängert, und die spät eintretende Alkalibildung ist so schwach, daß der Rückschlag in Blau nur die violette Farbe des Kontrollröhrchens erreicht.

In der Vergärung der Zuckerarten gleichen die Gärtnerbakterien den Paratyphusbacillen. In Traubenzuckernährboden sollen erstere nicht so energisch Gas bilden wie letztere.

Das Wachstum auf gefärbten Nährböden (Drigalski, Löffler, Endo) usw. ist dasselbe wie das der Paratyphusbacillen.

Indol- und Kreatininbildung findet nicht statt. Schwefelwasserstoff wird produziert.

Widerstandsfähigkeit.

Bezüglich der Widerstandsfähigkeit physikalischen und chemischen Einflüssen gegenüber gleicht der Gärtnerbacillus dem Paratyphusbacillus.

MARTINI fand Gärtnerbacillen in zugeschmolzenen Agarröhrchen bis zu 3 Jahren lebensfähig. v. DRIGALSKI konnte die Erreger noch nach 3 Wochen aus dem Kadaver eines Pferdes gewinnen, und KATHE 14 Tage post exitum aus den faulen Organen einer Kindesleiche züchten.

FISCHERS Untersuchungen lehren, daß Gärtnerbacillen sich 71 Tage lang im Fleisch virulent erhalten können.

RIMPAU kochte Gärtnerbacillen-haltigen Fleischsaft $^1/_2$ Stunde lang im Kochtopf, wobei sich ein Bodensatz von grobflockigem koagulierten Eiweiß bildete, in dem sich die Erreger durch Anreicherung nachweisen ließen. Derselbe Autor stellte fest, daß eine 4 Tage lange Lagerung bacillenhaltigen Fleisches in Speiseessig, das sog. Beizen des Fleisches, eine Abtötung der Keime bewirkt.

Nach v. BERNSTEIN wachsen Gärtnerbacillen in borsäurehaltigem Fleisch, und zwar um so ungehinderter, als durch die Borsäure der Einfluß der Saprophyten ausgeschaltet wird. KLEIN fand in Kalb- und Schweinefleischbouillon, die 0,5 Proz. Borsäure enthielt, reichliches Wachstum. TRAUTMANN stellte fest, daß mit Ausnahme des benzolsauren Natrons die verschiedenen Hacksalze in den für sie vorgeschriebenen Mengen die Erreger der Fleischvergiftungen gar nicht beeinflussen. Nach SERKOWSKI & TOMCZAK wirkt erst ein Zusatz von 20 bis 25 Proz. hemmend auf das Wachstum.

Giftbildung.

Die Fähigkeit der Giftbildung und Giftwirkung ist den Gärtnerbakterien vorzugsweise eigen. Nach KRUSE steckt das Gift in den Bakterienleibern und kann aus ihnen unmittelbar oder durch Autolyse gewonnen werden, geht aber auch in älteren Kulturen in Lösung über, ist also in frischen Agarrasen wie in Filtraten anzutreffen. In flüssigen Kulturmedien ist es von GÄRTNER, v. ERMENGEM, v. DRIGALSKI, FISCHER, POELS, HOLST, DHONT und HOFFMANN nachgewiesen, die Giftigkeit keimfrei filtrierter Gärtnerbouillonkulturen haben HOLST, RIMPAU, FRIEDRICHS und GARDIEWSKI, die Giftigkeit der durch Chloroform abgetöteten Kulturen hat FISCHER festgesetllt.

In den Versuchen GÄRTNERS töteten *gekochte* Bouillonkulturen Mäuse und Meerschweinchen nach subkutaner Injektion. Meerschweinchen, welche gefüttert wurden, erkrankten an akuter Gastroenteritis und nervösen Symptomen (Paresien der Extremitäten und Zuckungen).

VAN ERMENGEM konnte per os mit den bei 100 und 120° sterilisierten Bouillonkulturen des Moorseeler Bacillus an Laboratoriumstieren hämorrhagische Gastroenteritis hervorrufen.

v. DRIGALSKI verwendete 12 Tage alte, bei 37° gehaltene Bouillon seines Neunkirchner Stäbchens, die er 3 Stunden einer Temperatur von 70° aussetzte oder 10 Minuten lang kochte. In beiden Fällen verursachten subkutane Injektionen von 0,3—4,0 ccm bei Mäusen und Meerschweinchen in kurzer Zeit den Tod. Das durch Chamberlandkerze gewonnene Filtrat tötete, in Mengen von 4,0 ccm subkutan injiziert, ein Meerschweinchen innerhalb 18 Stunden, während die Impfung der gleichen Menge auf eine Taube ohne Wirkung blieb.

RIMPAU sah, daß Filtrat von 24-stündigen Bouillonkulturen bei Mäusen nach intraperitonealer Injektion von $1^1/_2$ ccm leichte Krankheitserscheinungen hervorrief, die schnell schwanden. Filtrate von 4-tägigen Bouillonkulturen, nicht erhitzt und $^1/_2$ Stunde im Dampftopf erhitzt, machten Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion von 3—4 ccm schwer krank. Keimfreie Filtrate von 10-täg. Bouillonkulturen enthielten tödlich wirkende Toxine. Ein Kaninchen, das 5 ccm Filtrat und nach 2 Stunden dieselbe Menge intravenös erhielt, verendete nach 18 Stunden. Ein mit 5 ccm intraperitoneal geimpftes Meerschweinchen starb unter starken Durchfallserscheinungen innerhalb 36 Stunden. Ein anderes ebenso mit erhitztem Filtrat geimpftes Meerschweinchen starb nach 5 Tagen, während ein Kaninchen die intravenöse Injektion von 7 ccm erhitzten Filtrates mit leichten Krankheitserscheinungen überstand. Mäuse starben nach intraperitonealer Injektion von 1—$1^1/_2$ ccm erhitzten und nicht erhitzten Filtrats. Filtrat von Preßsaft infizierten rohen Fleisches, das 14 Tage im Eisschrank gehalten war, rief bei Mäusen nach intraperitonealer Injektion von 1,5—2 ccm nur leichtes Kranksein hervor.

Wie bereits Gärtner beobachtete, geht die Fähigkeit der Giftbildung bei den Gärtnerkulturen schnell verloren. Sie läßt sich mitunter durch Tierpassagen wiedergewinnen. Damit dürften sich zum Teil die negativen Ergebnisse, die andere Autoren bei der Prüfung auf Gifte gehabt haben, erklären.

Die Giftigkeit des Kulturrasens an sich hat Fischer nachgewiesen. So töteten 0,3 ccm einer Bakterienaufschwemmung, die $^5/_4$ Stunden bei 55° und 60° gehalten war, Mäuse nach intraperitonealer Injektion innerhalb kurzer Zeit. Meerschweinchen, die 5 Oesen einer 2-tägigen, in Bouillon aufgeschwemmten, 5 Minuten im Dampftopf sterilisierten Agarkultur intraperitoneal erhielten, waren nach 6 Stunden tot; 1 Oese, selbst $^1/_{10}$ Oese, die 10 Minuten bei 80° gehalten waren, verursachten den Tod innerhalb 9 Tagen. Bei dem mit 1 Oese geimpften Meerschweinchen fanden sich dieselben grauweißen, nekrotischen Herde in der Leber, wie man sie nach der Impfung mit lebenden Bakterien beobachtet. Aus Bouillonkulturen abfiltrierte, im Dampftopf 20 Minuten lang sterilisierte Bakterienkulturen töteten Mäuse bei intraperitonealer Impfung innerhalb kurzer Zeit. In Versuchen von Cathcart töteten 0,8 mg eines Bakterienrasens der 24-stündigen Kultur Haustedt, der durch Erhitzung auf 55° abgetötet war — innerhalb welcher Zeit ist nicht gesagt — Meerschweinchen binnen 24 Stunden. Gonzenbach & Klinger impften ein Kaninchen intravenös mit $^1/_2$ Agarkultur ihres Stammes, die durch Aether abgetötet war. Der Tod trat innerhalb 24 Stunden ein. $^1/_5$ auf 100° erhitzte Agarkultur rief bei Kaninchen und Meerschweinchen nur leichtes Kranksein hervor. 1—2 ccm Bouillonkulturfiltrate — das Alter ist nicht angegeben — waren bei intraperitonealer Injektion für Meerschweinchen wenig wirksam.

Pathogenität.

Laboratoriumstieren wie Schlachttieren gegenüber zeigt er dasselbe pathogene Vermögen wie der Paratyphusbacillus.

In den Versuchen Gärtners war der Originalstamm hochpathogen für Tauben, Schafe und Ziegen. Katzen, Sperlinge und Hühner zeigten sich unempfänglich. Auch mit gekochten Kulturen und mit Bouillon, die aus künstlich infiziertem Fleisch hergestellt war, ließen sich die Tiere durch Impfung, die besonders empfänglichen durch Verfütterung unter dem Bilde akuter Enteritis und unter Reizungs- und Lähmungserscheinungen seitens des Zentralnervensystems töten. Der von Gaffky & Paak aus der Leber eines Pferdes gezüchtete Bacillus erzeugte per os regelmäßig bei Mäusen, Meerschweinchen und Affen, seltener bei jungen Hunden, Katzen und Kaninchen eine Gastroenteritis, die im allgemeinen tödlich verlief, häufig mit Lähmungen der hinteren Gliedmaßen.

Zwei mit dem Moorseeler Bacillus (Gärtner aus Kälbern) subkutan und stomachal infizierte Kälber erkrankten an schwerer Enteritis. Ihr Fleisch rief in gekochtem Zustande bei den damit gefütterten Laboratoriumstieren Enteritis und Lähmungen der hinteren Gliedmaßen, bei einem Affen einen richtigen Anfall von Cholera nostras hervor. Reinhardt & Seibold gelang es bei Ziegen durch Injektion von Gärtnerbacillen ins Euter, ins Peritoneum, in den Magen stets tödlich verlaufende Sepsis hervorzurufen. Im Blut fanden sich stets, im Fleischpreßsaft niemals Agglutinine. Die Organe waren reich, die Muskeln arm an Fleischvergiftern.

Der in der Epidemie zu Cotta ermittelte Erreger (Gärtnerbacillus) war pathogen für Mäuse und Meerschweinchen. In die Milchgänge einer Kuh injiziert, verursachten seine Kulturen eine schwere nekrotische und eiterige Entzündung des Euters. Der Holstsche und von Fischer isolierte Bacillus (Gärtner) zeigte sich virulent für Mäuse, Meerschweinchen und Tauben. Ziegen, die Fischer zu immunisieren versuchte, gingen an Marasmus ein. Der von Poels & Dhont in der Epidemie zu Rotterdam gezüchtete Mikroorganismus rief bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen Intestinalkatarrh mit Lähmung der hinteren Extremitäten hervor. Zwei mit ihm intravenös geimpfte Kühe bekamen Fieber, Muskelzuckungen, Freßunlust und flüssige Stühle. Uhlenhuth und seine Mitarbeiter konnten bei Schweinen mit Fleischvergiftungsbakterien (Typus Gärtner) schwere Krankheitszustände mit dem klinischen und anatomischen Bilde der Schweinepest hervorrufen.

Trautmann & Aumann fütterten Hunde mit natürlich infiziertem Kuhfleisch und künstlich infiziertem Pferdefleisch, das sich als völlig durchwachsen mit Gärtnerbacillen erwies, ohne jede krankmachende Wirkung.

Agglutination.

Im Gegensatz zu den Paratyphusbakterien, die sich bei der Agglutinationsprüfung im allgemeinen einheitlich und gleichmäßig verhalten, zeigen Gärtnerbakterien in agglutinatorischen Beziehungen große Unregelmäßigkeiten, was teils auf Besonderheiten der Sera, teils auf ein ungleiches Verhalten der Kulturen zurückzuführen ist.

Ein hochwertiges Gärtnerserum agglutiniert häufig nur eine gewisse Anzahl der Gärtnerstämme in hohem Grade, sehr viele nur in mäßigem Grade, und manche überhaupt nicht. Dabei zeigen verschiedene Sera im einzelnen noch weitere Differenzen insofern, als nach Art und Zahl der agglutinierten Stämme keine Uebereinstimmung besteht. Ein Stamm, der von dem einen Serum nicht agglutiniert wird, wird von dem anderen Serum beeinflußt usw. Die Vorbehandlung der Tiere mit lebenden Kulturen liefert in der Regel vollkommener wirkende — multivalente — Sera, die Vorbehandlung mit abgetöteten Bakterien nur beschränkt wirkende Sera, trotz gleich hoher Agglutinationstiter. Seligmann & Sobernheim fanden bei ihren Agglutinationsprüfungen nicht ein einziges Gärtnerserum, das alle ihre Kulturen beeinflußte. Wie die genannten Autoren gezeigt haben, können die Gärtnerbakterien im Laufe der Zeit ihre Agglutinierbarkeit für Gärtnerserum und ihr Vermögen, spezifisch wirkendes Gärtnerserum zu erzeugen, völlig einbüßen und daher den Eindruck einer besonderen Bakterienart hervorrufen. So fanden sie, daß zwei ursprünglich als Gärtnerstämme charakterisierte Bakterien, die Erreger der Fleischvergiftungen von Rumfleth und Haustedt, sich so verändert hatten, daß sie weder durch ein Gärtnerserum, noch durch ein Paratyphusserum agglutiniert wurden, daß sie selbst ein Serum lieferten, das nur auf die beiden Ausgangsstämme, sonst auf keine andere Kultur wirkte. Ohne Kenntnis ihrer Herkunft hätten diese beiden Stämme als Vertreter eines besonderen Bakterientypus und niemals als Vertreter der Gärtnergruppe bezeichnet werden müssen. Solche Stämme können aber wieder eine Rückbildung zum Gärtnertypus erfahren. Durch Zerlegung der Kulturen in Tochterstämme gelang es, alle Uebergänge, vom Sondertypus bis zum echten Gärtner anzuzüchten, man erhält dann Stämme, die einesteils vom homologen Serum beeinflußt werden, anderseits solche Stämme, die außerdem noch vom Gärtnerserum beeinflußt werden, sogenannte Doppelstämme, und drittens Stämme, die wie echte Gärtnerbakterien von den meisten Gärtnersera bis zur Titergrenze agglutiniert werden. Durch Vorbehandlung von Tieren mit diesen verschiedenen Tochterkulturen konnten dann wieder Sera hergestellt werden, die alle Uebergänge bis zum Gärtnerserum erkennen lassen, also Sera, die außer der homologen Kultur keinen Stamm beeinflussen und Sera, die in allen Stufen bis hinauf zur Titergrenze Gärtnerbacillen agglutinieren. Bemerkenswert ist, daß solche Sera nicht nur die Gärtnerkulturen, sondern auch die ganze Paratyphus-A- und B-Gruppe bis zur Titergrenze mitagglutinieren können, ohne daß die Stämme selbst von einem Paratyphusserum agglutiniert werden, so daß ein solches Serum nach Sobernheim & Seligmann gewissermaßen ein Universalserum für Enteritisbakterien darstellt.

Mit der Umwandlung biologischer Eigenschaften ist nach Sobernheim & Seligmann auch eine Aenderung des kulturellen Verhaltens verbunden. So unterscheiden sich die agglutinatorisch abweichenden Stämme Rumfleth und Haustedt vom typischen Gärtner durch verlangsamte Koagulation der Nutrose im Barsiekow-Traubenzuckernährboden und durch verlangsamte Fluorenszenzbildung im Neutralrotagar. Die Tochterstämme können entweder alle Merkmale des echten Gärtnerbacillus zeigen oder die gleiche Verlangsamung seiner spaltenden und reduzierenden Eigenschaften, wie die Ausgangskultur, oder völlige Einbuße dieses Säurebildungs- und Reduktionsvermögens erkennen lassen. R. Müller beobachtete, daß diejenigen Tochterkulturen der Stämme Rumfleth und Haustedt, welche die Agglutinierbarkeit für Gärtnerserum nahezu eingebüßt hatten, auf Agar ohne Schleimwallbildung wuchsen, was sonst alle frisch isolierten Gärtnerstämme zu tun pflegen, und daß sie auf Blutagar Hämolyse zeigten. Stromberg konnte hingegen mit der Wandlung der Agglutinierbarkeit keine Aenderung des kulturellen Verhaltens beobachten.

Auf die Beobachtungen von Schmitt, nach welchen Bakterien von Paratyphuscharakter nach längerem Verweilen im Körper von Kälbern Agglutinierbarkeit für Gärtnerserum gewinnen, soll hier nur kurz hingewiesen werden. Alles Nähere ist im Kapitel Kälberruhrbakterien zu finden.

Die Gärtnerbakterien zeichnet die Neigung aus, durch Typhusserum in hohen Verdünnungen, welche die Titergrenze erreichen können, mitagglutiniert

zu werden (Trautmann, v. Drigalski, Liefmann, Rimpau, Lebram, Pitt u. a.). Umgekehrt werden Typhusbacillen durch Gärtnerserum in hohem Grade beeinflußt, und zwar wird dieses Wechselverhältnis nicht nur bei Verwendung künstlicher Immunsera beobachtet, sondern auch bei Patientenseris wahrgenommen, so daß die Agglutinationsprüfung allen Gärtnerstämmen gegenüber keine sichere Diagnose gestattet, diese vielmehr von dem Ausfall der Kultur abhängig zu machen ist. Das Untersuchungsamt in Halle prüft z. B. regelmäßig bei positivem Widal für Typhus auch auf Gärtnerbacillen, da sich in 3 Fällen eines Haushalts mit positivem Widal für Typhus herausgestellt hatte, daß eine leichte Fleischvergiftung mit Gärtnerbacillen vorlag.

In dem Kapitel über Agglutination der Paratyphusbakterien ist bereits erwähnt, daß Enteritisbakterien, welche anfänglich typische Paratyphusagglutination gezeigt haben, allmählich die Agglutinierbarkeit für dieses Serum verlieren, statt dessen in zunehmendem Maße auf Gärtnerserum reagieren. Auffällig ist aber, daß solche Stämme in agglutinogener Beziehung ihren Paratyphuscharakter bewahren, indem die mit ihnen erzeugten Immunseren nur Paratyphusbakterien agglutinieren, Gärtnerbacillen nicht beeinflussen.

Die klinischen Erscheinungen und die pathologisch-anatomischen Veränderungen gleichen den bei Fleischvergiftungen durch Paratyphusbacillen erhobenen Befunden und sind im Kapitel „Fleischvergiftungen" abgehandelt.

An Einzelheiten wäre folgendes hervorzuheben:

Die Gärtnerbakterien dringen wie Paratyphusbacillen in das Blut, gelangen mit demselben in alle Organe und werden dementsprechend auch mit dem Urin ausgeschieden. Im Blut sind sie von Kathe, im Mageninhalt von Jacobitz nachgewiesen. Im Darm halten sie sich nicht lange, sondern schwinden sehr schnell, so daß die größte Aussicht des positiven Befundes bei Stuhluntersuchungen in der ersten Woche gegeben ist (Rimpau, Jacobitz & Kayser). Unter 102 Kranken fand sie Rimpau 71mal im Stuhl und 20mal im Urin. Nur in 3 Fällen wurde eine Ausscheidung bis in die 4. Woche hinein beobachtet. Die Widalsche Reaktion für Gärtnerbacillen nimmt schnell ab und ist nach 3 Wochen meist negativ! Ob Dauerausscheidungen vorkommen, steht noch nicht fest. Rimpau konnte solche nicht nachweisen. Dean beobachtete einen Fall von eitriger Gallenblasenentzündung mit Gallensteinen bei einer 61-jährigen Frau. In dem Eiter fand sich ein für Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen pathogener Gärtnerbacillus, der von dem Serum der Patientin agglutiniert wurde.

Daß Personen Gärtnerbacillen aufnehmen können, ohne zu erkranken, hat Rimpau nachgewiesen. Er fand bei Personen, die in der Fleischvergiftungsepidemie zu St. Johann von dem infizierten Fleisch gegessen, aber völlig gesund geblieben waren, Gärtnerbacillen im Stuhl. Kontaktfälle im Anschluß an Gärtnerinfektionen sind selten, kommen aber vor. Ein klassisches Beispiel ist in dem Bericht über das Gesundheitswesen im Preußischen Staat 1909 enthalten.

Im Haushalt eines Arztes erkrankten 9 Personen nach Genuß von Rehragout an schwerem Brechdurchfall, während 2 Kinder und 2 Dienstmädchen, welche nichts davon gegessen hatten, zunächst gesund blieben. Erst zwei Tage später traten bei diesen 4 Personen, ferner bei einem engagierten Vertreter und einer Diakonissin, welche die Pflege übernommen hatte, die gleichen Erscheinungen auf. Alle genasen. In den Faeces eines Kranken wurden Gärtnerbakterien nachgewiesen.

Daß sekundäre Infektionen vorkommen können, beweisen fünf im Anschluß an die Fleischvergiftungsepidemie zu St. Johann aufgetretene Erkrankungen, darunter ein Fall in einem Nachbarorte, der mit Sicherheit auf den Genuß roher Milch aus einem infizierten

Hause zurückgeführt werden konnte. Auch in den anderen Fällen hat wahrscheinlich Milch oder ein anderes Nahrungsmittel die Ansteckung vermittelt.

Die pathologischen Veränderungen sind dieselben wie bei den durch Paratyphusbacillen bedingten akuten Nahrungsmittelvergiftungen.

Beziehungen der Gärtnerbakterien zu Krankheiten der Schlachttiere und anderer Tiere.

Wie die Geschichte der Fleischvergiftungen lehrt, haben die Gärtnerbacillen für die Entstehung von Schlachttierkrankheiten septischer Art dieselbe Bedeutung wie die Paratyphusbacillen, indem sie als primäre oder sekundäre Infektionserreger in das Blut und mit demselben in die Organe und Muskeln dringen und somit das Fleisch infizieren können. Dabei kommen alle Tierarten in Betracht — Kühe, Rinder, Kälber, Schweine, Pferde — in erster Linie aber auch hier die Kühe und Kälber.

Bei den zuletzt genannten Tieren sind Gärtnerbakterien als Krankheitserreger in neuerer Zeit einwandfrei festgestellt, insonderheit kommen sie bei den infektiösen Kälberkrankheiten vor, die unter dem Namen des seuchenhaften Kälbersterbens zusammengefaßt werden. Diese Verhältnisse sind im Kapitel über Kälberruhrbakterien näher besprochen. Es sei daher, um Wiederholungen zu vermeiden, auf dieses Kapitel verwiesen.

Außer bei Kälbern sind Gärtnerbacillen bei Mastitis der Kühe von Zwick und als sekundäre Infektionserreger bei der Schweinepest von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern gefunden worden.

Von anderen, nicht schlachtbaren Tieren sind die Ratten und Mäuse zu nennen, bei denen Gärtnerbakterien infektiöse Enteritiden, oft in Gestalt von Epizootien, bewirkten. Im Laufe der letzten Jahre sind mehrfach aus toten Mäusen und Ratten und einmal aus menschlichem Harn von verschiedenen Autoren Bakterien gezüchtet worden, welche alle Merkmale des Gärtnerbacillus aufweisen und welche eine hohe Pathogenität für Ratten besitzen. Man bezeichnet diese Mikroorganismen ganz allgemein als Rattenschädlinge und verwendet sie vielfach als Rattentilgungsmittel. Von ihnen ist im nächsten Kapitel die Rede. Als Erreger der Pseudotuberkulose der Meerschweinchen sind von Löffler Gärtnerbacillen festgestellt.

Verbreitung der Gärtnerbacillen in der Außenwelt.

Der größeren Seltenheit der Gärtnerbakterien entsprechend ist die Verbreitung der Erreger in der Außenwelt bisher nicht in dem Grade festgestellt, wie das bei den Bakterien des Paratyphusgruppe der Fall ist.

Im Wasser sind sie bisher unseres Wissens nicht gefunden. In der Milch glaubt sie Klein nachgewiesen zu haben. Er injizierte 39 aus verschiedenen Farmen stammende Milchproben und fand bei 9 Tieren in Leber und Milz nekrotische Herde mit Bakterien der Gärtnergruppe. Diese Befunde sind nicht einwandfrei, da die Meer-

schweinchen die Keime in latenter Form bereits beherbergt haben können.

In Schlachtprodukten ist er selten gefunden (einmal von Rimpau in einer Wurst, zweimal von Sobernheim & Seligmann in der Leber von Schweinen).

Daß er im Darm gesunder Tiere ein saprophytisches Dasein führen kann, ist anzunehmen. Bisher ist er im Darminhalt gesunder Mäuse und Ratten angetroffen (Heuser, Zwick & Weichel, Trautmann, Uhlenhuth & Schern).

Im Stuhl eines Geisteskranken mit normalem körperlichen Befund fand ihn Kathe und Jeffreys wies ihn 2mal in der Harnblase unter 60 Kindern nach.

Die Rattenschädlinge.

Geschichtliches.

Im Jahre 1900 wurde von Danysz bei einer unter Feld- und Waldmäusen herrschenden Epizootie ein Bacillus gezüchtet, der sich als besonders pathogen für Ratten und Mäuse erwies und als Bacillus Danysz bald zur Rattentilgung in ausgiebiger Weise benutzt wurde. Die praktischen Versuche mit diesen Mikroben ergaben ein verhältnismäßig günstiges Resultat, indem an 50 Proz. der Versuchsorte eine fast völlige Vernichtung, an 30 Proz. eine Verminderung und nur an 20 Proz. ein negatives Resultat erzielt wurde (Siehe Arbeiten von Bornstein, Kister & Köttgen, Abel, Markl, Klein & Williams, Krauss & Rosenau, Danysz.)

Einige Jahre später wurde von Issatschenko in Rußland bei einer spontan eingegangenen Ratte ein Bacillus gefunden, der sich ebenfalls in Laboratoriumsversuchen als hoch pathogen für Ratten erwies, indem 100 Proz. der Versuchstiere der Infektion durch Verfütterung erlagen. Bei den in großem Maßstabe in der Praxis namentlich in Rußland angestellten Versuchen wurde ein günstiges Resultat erzielt. 1905 berichtete dann Bahr über ein neues Bakterienpräparat zur Rattenvertilgung, das den von Neumann in Aalborg aus dem Harn eines zweijährigen, an einer Cystitis leidenden Kindes gezüchteten Ratinbacillus enthält, und das seitdem zur Rattenvertilgung in großem Umfange von der Ratingesellschaft in Kopenhagen und Halle a. S. vertrieben worden ist.

Ein Jahr später — 1906 — veröffentlichte Trautmann eine Arbeit aus dem hygienischen Institut zu Hamburg über Bakterien der Paratyphusgruppe als Rattenschädlinge und Rattenvertilger. Daselbst war seit mehreren Jahren unter dem Tierbestande, vorwiegend unter den Versuchsratten, eine manchmal seuchenhaft, öfters mehr vereinzelt auftretende Infektionskrankheit beobachtet, die in ihren Erscheinungen mehr oder weniger an die Pest der Nager erinnerte. 1904 isolierte Dunbar bei einer großen Zahl seiner mit anderweitigem Impfmaterial behandelten Ratten einen Bacillus, den er als den Erreger der Epizootie feststellte. Derselbe Erreger wurde weiterhin bei zahmen und wilden Ratten gefunden.

Trautmann prüfte eingehend die Eigenschaften des Rattenbacillus und fand eine völlige Uebereinstimmung mit dem Bac. enteritidis Gärtner. Er zog außerdem den Danysz- und Ratinbacillus zu

seinen Untersuchungen heran, die sich auf die morphologisch-physiologischen Eigenschaften, Tierpathogenität und Agglutination erstreckten. Beide Stämme zeigten in allen Punkten völlige Uebereinstimmung mit den DUNBARschen Rattenbacillus. Unabhängig von TRAUTMANN hatte BAHR bereits die Zugehörigkeit der beiden genannten Bakterienarten zur Paratyphusgruppe festgestellt. In sehr eingehenden Untersuchungen, die XYLANDER im Kaiserlichen Gesundheitsamt zu Berlin, und MÜHLENS, DAHM & FÜRST im Institut für Infektionskrankheiten ausführten, wurden die Ergebnisse TRAUTMANNS bestätigt und insofern erweitert, als die Zugehörigkeit auch des Bacillus ISSATSCHENKO zur Gruppe der Rattenschädlinge, die man als Gärtner- oder Ratingruppe zu bezeichnen pflegt, festgestellt wurde. Eine der von TRAUTMANN beobachteten und beschriebenen spontanen Rattenseuche ähnliche Epizootie, die unter den zahmen Vorratsratten der bakteriologischen Abteilung des Kaiserlichen Gesundheitsamts ausbrach, hat auf UHLENHUTHS Veranlassung SCHERN studiert. Als Erreger wurden Bakterien der Gärtnergruppe ermittelt. STEFFENHAGEN wies dann neuerdings in einer ebenfalls im Kaiserlichen Gesundheitsamt zu Berlin unter UHLENHUTHS Leitung ausgeführten Arbeit nach, daß ein in England in dem Incorporated Liverpool Insitute of Comparativ Pathology (Serum-Departement) unter Leitung von Prof. Dr. H. E. ANNET hergestelltes und von zwei englischen Firmen in Liverpool und London unter dem Namen Liverpoolvirus in den Handel gebrachtes Rattenvertilgungsmittel Reinkulturen von Bakterien enthält, die sich in nichts von den Gärtnerbacillen unterscheiden. Dasselbe konnte STEFFENHAGEN von den einer erneuten Prüfung unterzogenen Ratin-, Danysz- und Issatschenko-Bakterien feststellen.

Morphologie, Kultur, serologisches Verhalten.

In dem morphologischen, kulturellen, chemisch-biologischen Verhalten stimmen alle Rattenstämme unter sich und mit dem GÄRTNERschen Bacillus überein.

Auch durch die Agglutination und die Komplementbindungsreaktion lassen sie sich nach den Untersuchungen von ALTMANN & STEFFENHAGEN nicht trennen. Die Agglutination mit hochwertigen Seris ergibt überraschend gleichmäßige Resultate. Das ist bei der Komplementbindungsreaktion weniger der Fall. Hier erhält man nach STEFFENHAGEN eine Uebereinstimmung der Glieder der Gärtnergruppe und eine Abweichung dieser Gruppenreaktion gegenüber Paratyphus-, Typhus- und Colibakterien erst bei Verwendung sehr niedriger Immunserummengen, während bei höheren Serummengen ein Uebergreifen der Reaktion von einer Gruppe auf die andere beobachtet wird. Nach SOBERNHEIN & SELIGMANN lassen sich mittels der Komplementreaktion die Bakterien der Gärtnergruppe in zwei Typen scheiden, von denen der eine die Rattengruppe darstellt, der andere den Fleischvergiftungsstamm Gärtner zum Repräsentanten hat. Sie stützen ihre Behauptung auf die Beobachtung, daß Sera ihrer Rattenstämme Komplement nur mit Rattenstämmen banden und die Vertreter der anderen Gruppe nur mit Serum ihrer eigenen Gruppe spezifisch reagierten. Eine Bestätigung der Befunde steht noch aus.

Im Gegensatz zu dem gleichlautenden Urteil fast aller Autoren über die Uebereinstimmung der pathogenen Rattenbakterien mit den Bacillen der Fleischvergiftung des Gärtnertypus wollten BAHR, RAEBIGER & GROSSO durchgreifende Unterschiede zwischen beiden Gruppen entdeckt haben. Der Ratinbacillus sollte sich durch sein Wachstum auf bernsteinsaures Ammoniak enthaltenden Nährböden, die Vergärung von Arabinose, durch Spaltung von Traubensäure, durch sein Wachstum mit Fadenbildung auf Agar mit Koffeinzusatz und schließlich durch die spezifische Bakterizidie im PFEIFFERschen Versuch von dem Bacillus enteritidis GÄRTNER trennen lassen. Wie XYLANDER gezeigt hat, kommen

alle die Merkmale, welche die genannten Autoren für ihren Ratinbacillus als spezifisch ansehen, den Gärtnerbakterien zu. Die Autoren haben sich selbst davon überzeugt und geben zu, einen vom Gärtnertypus abweichenden Stamm in Händen gehabt zu haben. Neuerdings hat die Frage Harler von neuem studiert mit dem Ergebnis, daß eine sichere Unterscheidung der Rattenbacillen untereinander weder morphologisch noch kulturell noch durch die Agglutination möglich ist.

Nach Versuchen von Schern werden Bouillonkulturen von Rattenseuchebacillen durch Zusatz von 30-proz. Lösungen von Zitronensäure, Weinsäure, Apfelsäure, Traubensäure und Essigsäure in Mengen von 1:1 und 1:3 innerhalb 24 Stunden abgetötet. Einige Versuche sprechen dafür, daß auch die Gifte durch Zusatz von Zitronensäure leiden.

Mit den Gärtnerbacillen haben die Rattenschädlinge die Eigenschaft der Bildung von Giften in flüssigen Nährböden gemein. Diese Gifte sind hitzebeständig und gehen bei Filtration der Kulturen durch bakteriendichte Filter in das Filtrat über (Trautmann, Xylander, Schern, Steffenhagen).

Pathogenität.

Die Rattenschädlinge besitzen — wie das schon der Name ausdrückt — eine hohe Pathogenität für zahme und wilde Ratten, und zwar bei jeder Art der Einverleibung, insonderheit auch bei Verfütterung der Bakterien, eine Eigenschaft, die zur Verwendung der Kulturen als Rattenvertilgungsmittel in der Praxis geführt hat.

Nächst den Ratten sind weiße und graue Mäuse und Meerschweinchen jedweder Infektion mit den Bakterien der Rattingruppe zugänglich, während sich Kaninchen schwer infizieren lassen.

Bei Verfütterung der Bakterien an Ratten tritt der Tod etwa 5—8 Tage nach der Infektion, bei subkutaner und intraperitonealer Impfung viel früher ein. Das pathologisch-anatomische Bild kann große Aehnlichkeit mit dem der Pest haben: serös-sulzige oder hämorrhagische Infiltration der Injektionsstelle, starke Füllung der Gefäße des Unterhautzellgewebes, Schwellung der Lymphdrüsen, feinste Blutungen in den serösen Häuten. Starke Schwellung der Milz sowie Rötung, Auflockerung und Schwellung der Darmschleimhaut pflegt fast niemals zu fehlen. In der Bauchhöhle findet sich oft trüb-seröse Flüssigkeit, die Organe der Bauchhöhle sind mit eitrig-fibrinösen Auflagerungen und Belägen bedeckt. Leber und Milz zeigen miliare und submiliare Herdnekrosen.

Wie Trautmann und Xylander in großen Versuchsreihen dartun konnten, sind nicht alle Ratten gleichmäßig empfänglich. Ein gewisser Prozentsatz der Tiere erkrankte nicht. Abgesehen von der Virulenz der Rattenschädlinge, welche sehr schwanken kann, und von der gleich noch die Rede sein wird, beruht diese Unempfänglichkeit wahrscheinlich auf einer im Laufe der Zeit erworbenen Immunität der Versuchstiere. Sie sind der Ansicht, daß graue Ratten häufig eine Infektion mit Bakterien der Gärtnergruppe überstehen und dadurch gegen erneute Infektionen immun werden. Für diese Annahme spricht einmal der Umstand, daß hauptsächlich ältere Ratten sich refraktär zeigen, während die jungen Tiere, wenigstens im Laboratoriumsversuch, fast ausnahmslos der Infektion erliegen, ferner die von Trautmann gemachte Feststellung, daß solche Tiere häufig eine große Milz zeigen, welche als Residuum früherer Infektion aufgefaßt werden kann, und schließlich der von Xylander geführte Nachweis, daß die immunen Tiere bakterizide Stoffe im Blut haben, welche in vitro nach der von Neisser & Wechsberg sowie Stern & Korte angegebenen Methode nachweisbar sind und in spezifischer Weise nur auf die Bakterien der Ratingruppe wirken.

Bereits Trautmann war die ungeheuer schnelle Abnahme der Virulenz des Dunbarschen Rattenbacillus sowohl nach künstlicher Fortzüchtung als nach Verlauf von Tierpassagen aufgefallen. Der anfangs hoch infektiöse Stamm wurde so avirulent, daß eine ganze Reagenzglaskultur solch eines Stammes Ratten subkutan oder in die Bauchhöhle injiziert werden konnte, ohne eine nennenswerte äußere Reaktion bei ihnen hervorzurufen. Schon eine einmalige Passage durch den Meerschweinchenkörper hatte aber eine merkliche Steigerung der Virulenz für Ratten zur Folge, denn in der ersten Generation des so aufgefrischten Stammes ging ein Teil der damit infizierten Tiere ein. Diese Tiere bewirkten wiederum durch Fütterungsinfektion den Tod einer zweiten Gene-

ration von Tieren. Selbst in dritter Generation waren die Bakterien noch virulent genug, um per os Ratten zu töten. Dann aber nahm die Virulenz für Ratten wieder ab, indem die auf dieselbe Weise infizierten Tiere am Leben blieben, während sich für Meerschweinchen eine ganz einseitige, ungemein hohe Pathogenität (für letztere Tiere) ausbildete, die ihren Tod meist schon in kürzester Zeit, manchmal in weniger als einem halben Tag, bedingte. Aehnliche Erfahrungen machte XYLANDER mit Passagen des wenig virulenten Ratinbacillus durch Rattenkörper. Es gelang ihm, die Virulenz so zu steigern, daß $^1/_{1000}$ Oese imstande war, graue Ratten nach 3—4 Tagen sicher zu töten. Bei der sechsten Passage trat jedoch wieder eine erhebliche Abschwächung ein. TRAUTMANN versuchte durch Züchtung auf besonders günstigen Nährböden die Virulenz zu steigern. Er ließ die Bakterien unter je 3-tägiger Umimpfung 12 Tage lang auf frischem Rindfleisch im Eisschrank und auf Taubenblutagar unter 7—12-maliger täglicher oder 2-tägiger Umimpfung wachsen und erreichte dadurch eine ganz wesentliche Virulenzsteigerung des DUNBARschen Bacillus.

DANYSZ beobachtete, daß Rattenpassagen mittelst subkutaner Injektion und Verfütterung das Virus abschwächten. Nach der 12. Passage war die Virulenz völlig verloren. Auch Verfütterung der Kadaver von bereits geimpften bewirkte Abschwächung. Hintereinanderfolgende Passagen der in Kollodiumsäckchen eingehüllten und ins Rattenperitoneum gebrachten Kulturen hatten eine Abschwächung zur Folge.

DANYSZ erhält seine Bakterien in folgender Weise virulent. Eine Maus wird mit Virus gefüttert und 24 Stunden nach der Impfung getötet. Aus dem Blut wird eine Bouillonkultur bereitet und 24 Stunden bei Bruttemperatur gehalten, dann auf möglichst voll gefüllte Bouillonkölbchen übergeimpft, anfangs bis zur Entwickelung der Kultur bei 37°, dann bei gewöhnlicher Temperatur gehalten bis zur Bildung eines Bodensatzes und vollständiger Klärung der Bouillon, was 4—5 Tage dauert. Die Kultur wird dann in Kollodiumsäckchen für 24—25 Stunden in die Bauchhöhle einer Ratte gebracht, und danach wieder auf Bouillon verimpft. Von der Bouillon werden Agarkulturen angelegt, mit denen Brot oder Körner getränkt und an Mäuse verfüttert werden. Dies Vorgehen wird mehrere Male wiederholt. Es gelingt dann die Virulenz so zu steigern, daß Mäuse, welche ursprünglich erst nach 4—7 Tagen zugrunde gingen, nach 36—40 Stunden verenden. Um sie für weiße, graue und schwarze Ratten virulent zu machen, bringt man die Kollodiumsäckchen in das Peritoneum von Tieren jener Species, wodurch sie eine spezifische Virulenz erlangen. Die Agarkulturen können ihre Virulenz durch mehrere Monate bewahren, wenn sie geschützt vor Luft und Licht sorgfältig aufbewahrt werden.

Aus den festgestellten Tatsachen dürften sich die sehr ungleichmäßigen Erfolge erklären, die in der Praxis und im Laboratorium mit den Rattenvertilgungsmitteln erzielt worden sind. Die Ergebnisse der verschiedenen Autoren sind von STEFFENHAGEN in Bd. 33 der Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt zusammengestellt, auf die hier verwiesen wird. Nach dem Medizinalbericht über die deutschen Schutzgebiete 1908/09 schlugen Versuche mit Antiratin und Bac. Danysz in Togo völlig fehl.

Bemerkenswert ist die von RAEBIGER im Laboratorium und in der Praxis nachgewiesene Pathogenität der Ratinkulturen für Hamster. Mit flüssigem Ratin getränktes Getreide wurde im September 1910 auf einem ca. 2000 Morgen großen Gelände in der Nähe von Gotha ausgelegt. Schon am nächsten Tage wurden mehrere hundert Hamster tot aufgefunden. Alle Baue schienen vernichtet zu sein. Irgendwelche Schäden an Wild oder anderen frei herumlaufenden Tieren wurden nicht beobachtet.

Die Pathogenität größeren Haustieren gegenüber ist von verschiedenen Seiten im Laboratoirum geprüft worden. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle (S. 114) zusammengestellt. Sie zeigen, daß Affen, Schafe, Hunde, Pferde vorübergehend erkranken, junge Kälber und Hühner nach der Aufnahme der Rattenbakterien sogar sterben können. Wenn aus der Praxis über gelegentliche Infektionen der Haustiere durch die Rattenvertilgungsmittel noch nichts bekannt

	Affen	Pferde	Rinder	Kälber	Schafe u. Ziegen	Schweine Ferkel	Hunde	Katzen	Hühner	Gänse u. Enten	Tauben
Ratin.											
Bergmann	.	.	.	+	.	—	.	—	—	.	—
Grimm	.	.	.	—	.	—	—	—	+	—	—
Raebiger & Schirning	.	—	.	.	—	.	—	.	—	.	—
Wladimiroff & Kamensky	.	*	—	*	*	—	—	—	—	—	—
Xylander	.	.	.	.	.	—	.	.	.	.	—
Bahr	.		.	+	.	—	—	—	—	.	.
Dunbarscher Rattenbacillus.											
Trautmann	.	.	.	.	.	.	.	—	—	.	—
Danysz-Virus.											
Mühlens, Dahm & Fürst	*	.	—	.	*	—	*	—	—	—	—
Kister & Köttgen	.	.	.	.	.	.	—	—	—	—	—
Schernscher Rattenbacillus.											
Schern	.	.	.	.	.	—	.	.	—	.	—
Liverpool-Virus.											
Steffenhagen	.	.	.	.	.	—	—	.	—	—	—

+ = tödliche Infektion, * = krankmachende Wirkung, — = Unschädlichkeit.

geworden ist, so muß doch mit einem gelegentlichen Vorkommen solcher Zufälle gerechnet werden.

Fälle menschlicher Erkrankungen, welche auf die bakteriellen Rattenvertilgungsmittel zurückgeführt werden konnten, waren bis vor kurzem nicht bekannt.

Von Bahr, Raebiger & Grosso wird darauf hingewiesen, daß bei den mit der Herstellung und Auslegung des Ratins in dem Ratinlaboratorium in Kopenhagen und dem bakteriologischen Institut der Landwirtschaftskammer in Halle beschäftigten Personen Gesundheitsschädigungen nicht beobachtet, daß ferner einige Personen, welche Ratin versuchsweise einnahmen, gesund geblieben seien.

In dem Jahresbericht des Instituts für Infektionskrankheiten wird von Gaffky die Erkrankung eines mit der Herstellung des Danyszvirus beschäftigten Fabrikangestellten erwähnt.

Im Jahre 1909 haben Handson, Williams & Klein über eine Massenerkrankungen an Gastroenteritis berichtet, die auf eine Infektion mit dem Liverpoolvirus zurückgeführt werden konnte und die zu den Arbeiten Steffenhagens über die Natur des Liverpoolvirus Veranlassung gab. Es wurde in dem Nebenraum eines Speisezimmers, in welchem alle Erkrankten gemeinschaftliche Mahlzeiten eingenommen hatten, ein schlechter Geruch bemerkt. Als man, um die Ursache desselben zu ergründen, die Dielen aufhob, wurden 40 tote Mäuse gefunden. Des weiteren wurde bekannt, daß wegen der zunehmenden Mäuseplage in dem Speise- und dem Nebenraum eine einmalige Auslegung des Liverpoolvirus stattgefunden hatte. Bakteriologisch wurde festgestellt, daß die aus den Dejekten mehrerer Kranker gezüchteten Bakterien dieselben kulturellen Eigenschaften hatten, wie die Bakterien des Liverpoolvirus. Beide wurden von den Seris mehrerer Patienten agglutiniert, die Bakterien des Liverpoolvirus in geringerem Grade als der Erreger der Darmerkrankung. In dem

bakteriologischen Bericht von KLEIN werden beide Stämme nicht mit Gärtnerbakterien identifiziert, hauptsächlich wegen der mangelnden agglutinierenden Eigenschaft der Patientensera Gärtnerbacillen gegenüber, sondern als zwischen diesen und dem Bakterium coli, den ersteren aber näher stehend, bezeichnet. Nachdem aber durch STEFFENHAGEN die Zugehörigkeit der Bakterien des Liverpoolvirus zur Gärtnergruppe einwandfrei nachgewiesen ist, kann man wohl annehmen, daß jene Krankheitserreger nichts anderes als Bakterien dieser Gruppe gewesen sind.

Im Hinblick hierauf und die Möglichkeit einer Infektion des Fleisches unserer Haustiere durch Bakterien der Ratingruppe sollten Verhaltungsmaßregeln, wie sie vom Reich und von Preußen (Erlaß vom 4. Mai 1905, Min.-Bl. für Med. usw. Angel. S. 137) zur Verhütung von Gesundheitsschädigungen durch Legen von Mäusetyphusbacillen gegeben worden sind, behördlicherseits auch für das Legen der Rattenbakterien empfohlen werden.

IV. Die Identitätsfrage.

Die in den letzten Jahren angestellten Forschungen haben gezeigt, daß die sog. Enteritisbakterien in der Natur verbreiteter sind und in der Pathologie der Menschen- und Tierkrankheiten eine häufigere und mannigfaltigere Rolle spielen, als man bis dahin angenommen hatte. Namentlich hat die Zahl der zur Paratyphus-B-Gruppe gehörigen Stämme eine erhebliche Zunahme erfahren. Ihr ist eine große Summe von Bakterienstämmen zuzurechnen, deren Aufzählung Spalten füllen würden, wollte man sie alle — dem Beispiele früherer Autoren folgend — nach ihrem Fundort bezeichnen. Angesichts dieser Tatsache entsteht nun die Frage, ob alle diese Stämme identisch sind und ob es sämtlich Bakterien sind, die für den Menschen pathogene Eigenschaften besitzen oder erwerben können.

Morphologische und kulturelle Unterschiede.

Hinsichtlich ihrer **Morphologie** sind die Glieder beider Gruppen — der Paratyphus-B- und Gärtnergruppe — nicht zu unterscheiden. Einzelne Abweichungen bezüglich der Länge, der Beweglichkeit, der Anzahl der Geißeln kommen vor, sind aber individueller Natur und bilden keine Artmerkmale, die eine Differenzierung gestatten.

Dasselbe gilt bis jetzt von dem **kulturellen** Verhalten und ihren chemisch-biologischen Eigenschaften. Auch hier kommen wohl individuelle aber keine essentiellen Unterschiede vor. Wie die Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben, zeichnet gerade die Vertreter der Paratyphusgruppe eine große Variabilität aus, indem es gelingt, durch Veränderung ihrer Lebensbedingungen eine Aenderung biologischer Eigenschaften hervorzurufen, so zwar, daß nach einer Anzahl von Generationen Individuen entstehen können, die von der Ausgangsform in ihrem kulturellen und biologischen Verhalten abweichen. Dabei handelt es sich meistens nicht um Anzüchtung neuer Eigenschaften, sondern um Verstärkung oder Verringerung vorhandener Artmerkmale.

Auf die kulturellen Abweichungen ist in den betreffenden Kapiteln hingewiesen worden. (Schleimwallbildung, Wachstum auf arsen- oder antimonhaltigem Nährboden etc. etc.).

Bezüglich der **reduzierenden Eigenschaften von Farbstoffen** (Neutralrot-, Lackmus-, Orceïn-, Malachit-Nährboden nach Buchholz) und des **Gärvermögens verschiedenen Zuckerarten** gegenüber verhalten sich die Stämme nicht alle gleich. Einige Autoren haben in ihrem abweichenden Verhalten ein differential-diagnostisches Merkmal zwischen menschen- und tierpathogenen Mikroben erblicken wollen. Doch haben sich die Unterschiede nicht als durchgreifend und konstant erwiesen.

So fanden Uhlenhuth & Schern, daß sich nach den Farbreaktionen die Menschen-Gärtnerstämme in zwei Gruppen, die Menschen-Paratyphusstämme in fünf Gruppen bringen lassen. In diese Gruppen lassen sich einzelne Tierstämme einreihen, andere nicht. Eine Differenzierung zwischen menschen- und tierpathogenen Stämmen aber ist nicht möglich.

Die Angaben über die Vergärung von Kohlehydraten durch die Bakterien der beiden Gruppen sind in der Literatur mehrfach widersprechend. Einigkeit herrscht nur darin, daß durchgehend Milchzucker garnicht, wohl aber Traubenzucker vergoren wird. Völlige Uebereinstimmung der verschiedensten Stämme allen geprüften Zuckerarten gegenüber fanden Xylander, Seiffert, Poppe, Biewald, Sobernheim & Seligmann, Stromberg u. a. In den Versuchen Ducamps griffen im Gegensatz zu den anderen Stämmen 2 Hogcholerastämme Xylose, Dulcit und Mannose nicht an, der Bac. icteroides vergor nicht Mannit, Glukose, Maltose. Biewald fand, abgesehen von einem zeitlichen Unterschied in dem Auftreten der Vergärung zwischen Kälberruhrstämmen und Hogcholerabacillen, daß erstere dauernd kein Gas in Arabinose bildeten. Dasselbe konstatierten Bahr, Raebiger & Grosso von ihrem Ratinbacillus und erblickten darin ein differential-diagnostisches Merkmal zwischen Ratin- und Gärtnerbacillen. Bei Ausdehnung ihrer Versuche fanden sie auch echte Gärtnerstämme, die Arabinose vergoren. Wir haben früher darauf aufmerksam gemacht und gezeigt, daß die bei den Identitätsprüfungen der Bakterienstämme beider Gruppen auftretenden Unterschiede sich verwischen, sobald die Prüfung an einer großen Zahl von Bakterienstämmen vorgenommen wird, und daß die abweichenden Ergebnisse verschiedener Autoren mit darin ihren Grund haben dürften, daß die Untersuchungen an einer zu kleinen Zahl von Stämmen ausgeführt wurden. Jaffé prüfte 97 Stämme der Typhus-Coli-Gruppe hinsichtlich ihres kulturellen Verhaltens auf 15 verschiedenen Nährböden mit dem Ergebnis, daß sich die gesamte Gruppe in bestimmte Untergruppen, aber nicht in bestimmte Arten einteilen läßt.

Auch bezüglich der Fähigkeit der Giftbildung in flüssigen Kulturmedien existieren keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gliedern der beiden Gruppen (siehe die betreffenden Kapitel).

Es muß demnach daran festgehalten werden, daß es konstante kulturelle Unterscheidungsmerkmale für die einzelnen Vertreter der Paratyphus- und Gärtnergruppe bis jetzt noch nicht gibt.

Es wird die Aufgabe zukünftiger Forschungen sein, ein die verschiedenen Glieder einer Gruppe trennendes artcharakteristisches Merkmal zu finden. Die Möglichkeit der Existenz eines solchen soll nicht geleugnet werden. Die bisherigen Untersuchungsmethoden zeigen uns vielleicht nur die **gemeinsamen** biologischen Eigenschaften der Stämme, während sie uns die sie **unterscheidenden** nicht erkennen lassen. Die Hoffnung hierauf ist indes nur schwach, da selbst die feinsten Differenzierungsmethoden für Bakterien, über die wir zurzeit verfügen, die biologischen Methoden, keine absolut sichere Trennung gestatten.

Agglutination.

Zahlreiche Agglutinationsprüfungen sind von den verschiedensten Autoren mit den mittelst der einzelnen Vertreter ein- und derselben Gruppe durch Vorbehandlung von den verschiedensten Tieren (Kaninchen, Pferde, Esel) künstlich hergestellten Immunseris ausgeführt worden. Alle Stämme — die menschenpathogenen wie tierpathogenen und die in der Außenwelt gefundenen — sind vergleichenden Prüfungen unterzogen worden, **mit dem übereinstimmenden Ergebnis, daß die Agglutination eine Trennung der Vertreter innerhalb einer Gruppe nicht gestattet, im Gegenteil eine sehr nahe verwandtschaftliche Beziehung der Bakterien einer Gruppe unter sich beweist,** daß dagegen die Bakterienstämme der Paratyphusgruppe von denen der Gärtnergruppe im allgemeinen scharf zu trennen sind.

Einzelne quantitative und auch qualitative Unterschiede kommen vor, sie beruhen aber zum Teil auf individuellen, nicht auf Artverschiedenheiten, zum Teil auf der den Angehörigen beider Gruppen eigenartigen Wandlungsfähigkeit biologischer Eigenschaften.

Sobernheim & Seligmann fanden, daß die Agglutination der Gärtnerstämme wenig regelmäßig verläuft, daß eine Anzahl der Kulturen von den übrigen sich als besonders leicht agglutinable Gruppe abhebt, indem sie auf jedes Gärtnerserum reagiert und infolgedessen auch ohne Schwierigkeiten als Gärtnerstämme identifiziert werden kann, z. B. die Rattenschädlinge und einige Fleischvergifter. Im Gegensatz dazu ist eine zweite Gruppe verhältnismäßig schwer angreifbar, sie wird nur durch einige Sera in typischer Weise agglutiniert und läßt gegenüber anderen hochwertigen Seris gänzlich im Stiche. Dieser Unterschied beider Gruppen tritt bei Verwendung von Seris, die mit toten Bakterien erzeugt werden, ganz besonders auffällig in die Erscheinung. Bemerkenswert ist nur, daß einige wenige Sera das Verhältnis direkt umkehren, indem sie auf die sonst leicht agglutinablen Kulturen nur schwach einwirken, die schwer agglutinable Gruppe aber hoch beeinflussen, ein Beweis dafür, daß individuelle biologische Eigentümlichkeiten der Kulturen diese Unterschiede bedingen.

Wie sehr die individuelle Wandlungsfähigkeit der Bakterien die Agglutinationsprüfungen beeinflussen kann, haben die genannten Autoren an den Stämmen Rumfleth und Haustedt gezeigt. Ursprünglich als echte Gärtnerstämme charakterisierte Kulturen, stellten sie später nach ihrem agglutinablen und antigenen Verhalten einen Sondertypus dar, der nicht mehr als Gärtnertypus zu erkennen war, um dann unter der Hand der Untersucher eine Rückbildung zu ihrem ursprünglichen Typus und eine abermalige Umbildung zum Sondertypus zu erfahren.

Stromberg prüfte eine große Anzahl von Enteritisstämmen. Die meisten ließen sich scharf in eine Gärtnergruppe einerseits und eine Paratyphus-B-Gruppe andererseits trennen. Nur einige Stämme, die teils der Paratyphus-B-, teils der Gärtnergruppe zugerechnet waren, ließen sich durch die Agglutinationsreaktion nicht identifizieren. Nach Stromberg handelt es sich um aus typischen Enteritisbakterien hervorgegangene, in Degeneration begriffene Stämme, um eine auf einer Umwandlung beruhende Abart der Enteritisbakterien.

Die bisher auf Grund ihres verschiedenen agglutinatorischen Verhaltens durchgeführte Trennung der Enteritisbakterien und ihrer Verwandten in zwei große Gruppen hat durch die Untersuchungen von Seligmann & Sobernheim eine gewisse Einschränkung insofern erfahren, als es Stämme gibt, die in typischer und spezifischer Weise zunächst nur auf Paratyphusserum reagieren, unter Umständen aber eine starke Herabsetzung und fast völlige Einbuße dieser Reaktionsfähigkeit erleiden können, dafür aber in entsprechendem Maße Agglutinierbarkeit für Gärtnersera erwerben. Höchst merkwürdig ist dabei, daß das antigene Vermögen derartiger Stämme den Wandlungen der Agglutinierbarkeit nicht parallel geht, daß es wohl etwas geschwächt wird, aber in allen Phasen der Entwickelung reinen Paratyphuscharakter bewahrt. Solche Stämme scheinen aber höchst selten zu sein und die von den genannten Autoren beobachteten Abweichungen scheinen nach den Untersuchungen von Stromberg zu den Ausnahmen zu gehören. Er fand weder eine Unstimmigkeit zwischen Agglutininbildung und Agglutininbindung, noch Kulturen, die als Doppelstämme gleichzeitig auf Gärtner- und Paratyphus-B-Sera reagiert hätten oder einen direkten Umschlag der agglutinablen Eigenschaften aus einem Gruppentypus in den anderen aufgewiesen hätten.

Der Castellanische Absättigungsversuch.

Von einigen Autoren ist zur Differenzierung der verschiedenen Stämme einer Gruppe der Castellanische Absättigungsversuch angeführt worden.

Eingehende Untersuchungen nach dieser Richtung sind von Bock mit Paratyphus-, Schweinepest-, Mäusetyphus-, Fleischvergiftungsbacillen (Stamm Känsche) angestellt worden.

Aus ihnen geht hervor, daß Mäusetyphus-, Schweinepest- und Känsche- (Fleischvergifter Typus Aertryck-)Bacillen in einen gewissen Gegensatz zu den Paratyphusbacillen treten. Nach der Einbringung von Paratyphuskultur bewirkt jedes der mit Mäusetyphus-, Schweinepestbacillen und Stamm Känsche hergestellten Sera noch eine Zusammenballung dieser drei Bakterien, nachdem die Agglutination für Paratyphuserreger schon erschöpft ist. Dagegen bringt in gleicher Weise behandeltes Paratyphusserum keinen Stamm mehr zur Agglutination. Wurden die Sera mit einem der Stämme von Mäusetyphus, Schweinepest und Känsche abgesättigt, so wurde im Mäusetyphus- und Paratyphusserum die agglutinierende Kraft für Paratyphusbacillen nicht aufgehoben, wohl aber im Schweinepest- und Känscheserum. In den Versuchen von Rieux & Sacquépée ergab sich, daß ein Serum, welches fast alle Vertreter der einen Gruppe agglutinierte, nach Sättigung mit einem Stamm für diesen wie für die anderen die agglutinierende Fähigkeit einbüßte. Ein anderes Serum verhielt sich nach Absättigung dem homologen Stamm und einer Reihe anderer Stämme gegenüber inaktiv, während es anderen gegenüber gänzlich unbeeinflußt war.

Rimpau prüfte 34 als Paratyphus B bzw. als „paratyphusverwandte", diagnostizierte frische Stämme, und 6 Paratyphus-B-Sera. Dabei ergab sich, daß Stämme, die bei Benutzung von 1—2 Seren nur als paratyphusverwandte anzusehen waren, bei Anwendung mehrerer Sera sich als Paratyphus-B-Bacillen einwandfrei feststellen ließen.

Keines der 6. Sera beeinflußte alle 34 Stämme gleichmäßig, was auf eine Verschiedenheit der agglutininbindenden Fähigkeit schließen läßt. Zur Identifizierung empfiehlt er die Benutzung eines Mischserums, welches verschiedene univalente, von gleichen Tierarten stammende Sera enthält.

In Versuchen von Bonhoff erwies sich ein Paratyphusserum, welches mit Mäusetyphusbacillen abgesättigt wurde, sowohl für Paratyphus- wie für Mäusetyphusbacillen unwirksam. Ebenso verhielten sich in den Versuchen von Vagedes Paratyphus-, Fleischvergifter- und Mäusetyphusbacillen ganz gleichmäßig. In Versuchen von Spät verlor ein mit dem Holstschen Fleischvergifter hergestelltes Immunserum das gesamte Agglutinin nach Erschöpfung sowohl mit der eigenen Art als auch mit Paratyphus-, Mäusetyphus- und Schweinepestbacillen. Im Gegensatz dazu fanden Levy & Fornet, daß Paratyphusserum, welches mit dem homologen Stamm abgesättigt war, noch Mäusetyphus-, Fleischvergifter- und Psittakosebacillen agglutiniert.

Citron konstatierte bei der Untersuchung des Bindungsvermögens von Paratyphus-, Schweinepest- und Mäusetyphusbacillen für die Agglutinine von Paratyphus- und Schweinepestserum eine auffallende Differenz. Die Versuche ergaben keine Verminderung des Agglutinationstiters für Schweinepest und Mäusetyphus, dagegen deutlich für Paratyphus B, wenn die Absättigung durch Mäusetyphus- oder Schweinepestbacillen erfolgte. Aehnliche Differenzen sind auch von anderen Autoren bei der Absättigung beobachtet worden. Von uns sind derartige Absättigungsversuche an einer **sehr großen Zahl der verschiedenen Stämme der Paratyphusgruppe** angestellt worden. Dabei hat sich herausgestellt, daß **eine Gesetzmäßigkeit in dem Verhalten der einzelnen Gruppen dem mit verschiedenen Stämmen abgesättigten Serum gegenüber nicht besteht, daß vielmehr eine große Mannigfaltigkeit bezüglich des Rezeptorenapparates der einzelnen Stämme existieren muß.**

Die von diesen Ergebnissen abweichenden Resultate der anderen Autoren sind dadurch zu erklären, daß die Absättigung und Agglutinationsprüfung in der Regel nur immer mit je einem Stamm der verschiedenen Vertreter vorgenommen worden ist. Dann kann es der Zufall mit sich bringen, daß sich Unterschiede ergeben.

Bakteriolysine.

Zur Differenzierung der Stämme der beiden Bakteriengruppen sind auch die Bakteriolysine von einigen Autoren (Kolle, Kutscher & Meinicke, Tiberti, Glaser u. a.) herangezogen worden mit dem Ergebnis, daß **eine Differenzierung der einzelnen Vertreter einer Gruppe auf diese Weise nicht gelingt, wohl aber eine Trennung zwischen der Paratyphus- und Gärtnergruppe mittels der Bakteriolysine möglich ist.** Ein mit einem menschlichen Paratyphusstamm hergestelltes Immunserum bringt nicht nur menschliche Paratyphusbacillen im Meerschweinchenperitoneum zur Auflösung, sondern auch Mäusetyphus-, Schweinepest-, Psittakose- und Kälberruhrbacillen, es läßt hingegen Bakterien der Gärtnergruppe unbeeinflußt. Umgekehrt löst ein mit einem Gärtnerstamm hergestelltes Serum nur Bakterien der Gärtnergruppe auf, nicht aber Angehörige der Paratyphusgruppe. Interessant ist, daß bakteriolytische Typhussera die Bak-

terien der Enteritisgruppe in nahezu demselben Maße beeinflussen, wie echte Typhusbacillen. Da derartige Versuche große Opfer an Tieren fordern, so ist es erklärlich, daß die Zahl dieser Versuche nicht allzu groß ist.

Bakteriotropine.

Neufeld & Hüne haben 12 Sera von Bakterien der Paratyphusgruppe geprüft und eine bakteriotrope Wirkung bei allen feststellen können. Während bei anderen Bakterienarten die Wirkung streng spezifisch war, fanden sich in den Wirkungen der verschiedenen Sera der Paratyphusgruppe keine Unterschiede. Die mit einem Stamm von Hogcholera gewonnenen Immunsera wirken nicht nur auf denjenigen Stamm, der zur Immunisierung gedient hat, bakteriotrop, sondern auch auf andere Stämme derselben Gruppe, und zwar oft ebenso stark wie auf den homologen Stamm. Das gleiche Verhalten haben die Autoren für Paratyphus, Mäusetyphus, Schweinepest und Psittakose feststellen können, während sie die Bacillen der Fleischvergiftung nicht untersucht haben.

Aber nicht nur auf die Bakterien der gleichen Gruppe, sondern auch auf Typhusbacillen äußerten das Paratyphus-, Psittakose- und Hogcholeraserum eine nicht unerhebliche Wirkung, die jedoch quantitativ unverkennbar geringer war.

Anaphylaxie.

Livierato versuchte mittelst passiver Anaphylaxie eine Trennung der verschiedenen Stämme der großen Typhus-Coli-Gruppe herbeizuführen, indem er das Serum mit Typhus-, Paratyphus-, Colibacillen, sowie Fleischvergiftungsbakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe anaphylaktisch gemachter Meerschweinchen auf andere übertrug, die mit nicht tödlichen Dosen der Bakterienarten vorbehandelt waren. Nicht in jedem Falle traten anaphylaktische Erscheinungen auf. Eine Spezifität war nicht zu erkennen. Die Tiere starben zumeist, einerlei, mit welcher Bakterienart sie vorbehandelt waren und mit welchem Serum sie nachbehandelt wurden. So reagierte ein mit Paratyphus vorbehandeltes Meerschweinchen auf Injektion mit anaphylaktischem Typhusserum stärker als auf anaphylaktisches Paratyphusserum. Er schließt aus den Ergebnissen auf eine sehr nahe Verwandtschaft der geprüften Bakteriengruppen.

Komplementbindung.

Eine Differenzierung der Bakterien der Paratyphusgruppe mittels der Komplementablenkung ist von einigen wenigen Autoren versucht worden.

Sacquépée wandte das ursprünglich Bordet-Gengousche Verfahren an und gelangte zur Unterscheidung zweier Gruppen:

1) Bacillus carnés Gärtner, Moorseele et Bruxelles.
2) Bacilles carnés Aertryck, Posen, Düsseldorf, bacille du hog-choléra, de la psittacose et paratyphus B.

Ballner & Reibmayr konnten einen Unterschied zwischen Paratyphus- und Mäusetyphusbacillen mittelst Komplementablenkung nicht feststellen. In größeren Versuchsreihen hat dann Altmann eine

Differenzierung durch die Komplementbindung versucht. Zu seinem Untersuchungen dienten 17 Stämme der Paratyphus-B-Gruppe — 8 Paratyphusbakterien, 2 Fleischvergifter, 4 Schweinepestbacillen, 1 Pseudotuberkulose Meerschweinchen, 1 Psittakosestamm — sowie 5 Stämme der Ratingruppe — 2 Fleischvergifter und 3 Rattenschädlinge (Dunbar, Ratin, Danysz). Als Antigen bediente er sich der von Uhlenhuth eingeführten Antiforminextrakte mit gutem Erfolg. Nach seinen Ergebnissen ist eine scharfe Trennung der Paratyphus-B-Gruppe von der Ratingruppe mit Hilfe der Komplementbindung ebenso wie mit der Agglutination möglich, eine weitere Differenzierung innerhalb der Untergruppen aber nicht zu erreichen. Sie scheint im Gegenteil einen mindestens ebenso hohen Grad der Verwandtschaft der Repräsentanten der einzelnen Gruppen untereinander aufzudecken, wie die Agglutination.

In einem gewissen Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Sobernheim & Seligmann. Diese hatten bei ihren Agglutinationsprüfungen gefunden, daß die Gärtnergruppe ,zu der die Rattengruppe mit den Rattenschädlingen und eine Reihe von Fleischvergiftern zählen, eine Sonderstellung einnimmt. Nach dem Ausfall ihrer Komplementbindungsversuche glauben sie, daß hier ein biologischer Sondertypus vorliegt. Denn Rattenstammsera binden spezifisch und weitgehend Komplement nur mit Rattenstämmen, während die Vertreter der anderen Gruppe nur mit Seris ihrer eigenen Gruppe spezifische Reaktion gaben. Nach ihren Untersuchungen läßt sich die Gärtnergruppe von der Paratyphus-B-Gruppe durch die Komplementbindungsreaktion scharf trennen. Die Gärtnerstämme selbst lassen sich weiterhin in zwei Typen scheiden, von denen der eine die sogenannte Rattengruppe darstellt.

Die aktive Immunisierung.

Als weitere Methode zur Artbestimmung der Bakterien ist die aktive Immunisierung herangezogen worden. Auch diese Versuche sind bis jetzt nicht zahlreich, entsprechen aber den durch die serodiagnostischen Methoden erhaltenen Ergebnissen (s. Kap. Immunität).

Aus den voraufgeführten Tatsachen lassen sich für die Frage nach der Identität der Bakterien der großen Enteritisgruppe folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1) Die Bakterien der Enteritisgruppe lassen sich auf Grund ihres agglutinatorischen Verhaltens und anderer Immunitätsreaktionen in zwei große Gruppen trennen, als deren einer Repräsentant der Paratyphus-B-Bacillus, als deren anderer Repräsentant der Gärtnerbacillus angesehen werden kann.

2) Die Bakterien beider Gruppen zeichnen sich durch eine ziemlich große Variabilität aus, derart, daß eine Aenderung ihrer Lebensbedingungen auch eine Aenderung ihrer Lebensäußerungen nach sich ziehen kann.

3) Infolgedessen begegnet man Stämmen, welche ihre ursprünglichen, für die Zugehörigkeit zu der einen Gruppe sprechenden Charaktere verlieren und dafür solche der anderen Gruppe annehmen.

4) Innerhalb einer Gruppe lassen sich bis jetzt weitere Unterarten auf Grund konstanter, morphologischer, kultureller, biologischer Merkmale nicht unterscheiden.

5) Aus dieser Tatsache, die möglicherweise nur ein Ausdruck der Unzulänglichkeit unserer Untersuchungsmethoden ist, darf nicht ohne weiteres auf eine Identität der Glieder einer Gruppe geschlossen werden.

Wir haben uns bisher auch gehütet, sie als gleichwertige Krankheitserreger hinzustellen; uns vielmehr der bisherigen Gepflogenheit angeschlossen, welche in ihrer für einzelne Tiergattungen spezifischen Pathogenität ein unterscheidendes Kriterium erblickte und das auch in der Benennung der einzelnen Bakterienstämme zum Ausdruck brachte.

Pathogenität.

Das allgemeine pathogenetische Verhalten.

Für eine enge Zusammengehörigkeit aller voraufgeführten Mikroorganismen spricht die Gleichartigkeit ihres pathogenetischen Verhaltens. Sie verursachen als selbständige Erreger unter Tieren Allgemeinerkrankungen (Enteritis mit Sepsis) in Einzelfällen oder in epizootischer Form, wie z. B. die Kälberruhr, der Mäusetyphus, die Papageienenteritis, oder wirken wiederum in Einzelfällen oder in Epizootien als **sekundäre** Sepiserreger bei primären allgemeinen Krankheiten, wie z. B. bei der Schweinepest, Hundestaupe oder bei lokalen Krankheiten der Tiere (Blasenruptur, Schenkelbruch) oder sie verursachen drittens ohne vorherige Allgemeinerkrankung **lokale** entzündliche, eitrige und nekrotische Prozesse mit und ohne nachfolgende sekundäre Septikämie (Mastitis, Metritis der Kühe, Lebernekrose der Kälber, Pseudotuberkulose der Meerschweinchen) oder sie vegetieren viertens im Warmblüterorganismus ohne jede krankmachende Wirkung.

Ganz ähnlich ist die Wirkung der Paratyphusbacillen beim Menschen. Sie treten erstens als selbständige Erreger auf, indem sie entweder eine typhusähnliche Krankheit oder eine akute Gastroenteritis verursachen, und zwar entweder in Form von Einzelfällen oder in Gestalt von Epidemien. Oder sie verursachen bei anderweitigen primären akuten oder chronischen Krankheiten eine sekundäre Bakteriämie resp. Sepsis, z. B. bei Scharlach, Tuberkulose, Pneumonie oder sie rufen ohne jedes Zeichen einer typhösen Erkrankung lokale Entzündungen und Eiterungen hervor mit und ohne Bakteriämie oder Sepsis, z. B. Pyelitis, Cystitis, Appendicitis, Otitis etc. oder sie leben im menschlichen Organismus als Saprophyten!

Virulenz.

Eine ungemein große Veränderlichkeit der Virulenz ist eine allen Stämmen gemeinsame Eigenschaft, wie Beobachtungen in der Praxis und Experimente im Laboratorium gelehrt haben. Bei unseren Untersuchungen über die Schweinepest haben frisch aus dem Körper an Schweinepest verendeter Tiere isolierte Bacillen bei Verimpfung auf gesunde Ferkel in manchen Fällen gar keine Wirkung ausgeübt, in anderen Fällen innerhalb kurzer Zeit den Tod herbeigeführt. Besonders hat sich bei den zur Mäuse- und Rattenvertilgung dienenden Stämmen in der Praxis gezeigt, daß nach einer Reihe von Tierpassagen die Virulenz eine hochgradige Ab-

nahme erfahren kann, so daß der Erfolg, welcher im Anfang der Verwendung der Bakterienkulturen 80—50 Proz. Mortalität beträgt, auf 0 Proz. sinken kann (TRAUTMANN, DANYSZ, XYLANDER u. a.). Andererseits haben Laboratoriumsversuche gelehrt, daß fortgesetzte Tierpassagen und längeres Fortzüchten auf bestimmten Nährböden und unter besonderen Bedingungen in den Mikroorganismen pathogene Eigenschaften in dem einen Falle entstehen, in dem anderen Falle verschwinden lassen können. HEUSER hat an einer großen Reihe von Stämmen (Fleischvergifter, Schweinepestbacillen, Mäusetyphus, Psittakose, und einem der Hogcholeragruppe angehörigen, in zahlreichen Fällen von Hundestaupe gezüchteten Stamm) Versuche der Virulenzsteigerung durch Rattenpassagen angestellt. Bei den ersteren Passagen waren starke individuelle Unterschiede bei den einzelnen Ratten zu beobachten. Nach der 20. Passage führten subkutane Injektionen der Bakterienaufschwemmungen innerhalb 24 Stunden mit Sicherheit den Tod herbei. Eine Virulenzsteigerung bis zur Infektionsmöglichkeit durch Fütterung wurde nicht erreicht. Fortgesetzte Züchtung auf Agar bewirkte in den Versuchen der meisten Autoren eine Virulenzabnahme (TRAUTMANN, KUTSCHER & MEINICKE, KOSKE, HEUSER). Nach unseren Beobachtungen hatte der Fleischvergifter Greifswald nach jahrelangem Aufbewahren seine Virulenz und die Fähigkeit der Toxinproduktion völlig eingebüßt. Durch Mäusepassagen erlangte er beide Eigenschaften wieder. TRAUTMANN beobachtete eine Virulenzsteigerung der Fleischvergifter nach Züchtung auf Rinderserum oder Fleisch, v. VAGEDES bei Paratyphusbacillen eine Zunahme auf eiweißhaltigem Nährboden. DANYSZ berichtet, daß seine Rattenschädlinge nur unter ganz besonderen Züchtungs- und Konservierungsbedingungen ihre Virulenz behalten (siehe Kapitel Rattenschädlinge).

KOSKE bewirkte durch intrakranielle Impfung auf Kaninchen bei den Schweinepeststämmen eine Virulenzsteigerung. HÜBENER beobachtete, daß Hogcholerabacillen, welche bei Verfütterung Mäuse nicht töteten, nach Impfung in den Brustmuskel von Tauben, in 100 Proz. per os den Tod der Mäuse herbeiführten.

PITT gelang es, die Virulenz des Bac. nodulifaciens bovis, der bei Verfütterung an Mäuse und Meerschweinchen sich unwirksam erwies, durch Tierpassagen für beide Tierarten derart zu steigern, daß Mäuse unter dem Bilde der schwersten Vergiftungserscheinungen nach 24 Stunden eingingen.

Die wechselseitige Pathogenität der Tierstämme.

Die für die einzelnen Tierarten und Tiergattungen nachgewiesene spezifische Pathogenität der einzelnen Stämme, der sie ihre Bezeichnungen verdanken, ist keine absolute. Im Laboratorium lassen sich die gebräuchlichen Laboratoriumstiere in gleicher Weise durch die menschen- und tierpathogenen Stämme sowohl wie durch die in der Außenwelt gefundenen Stämme infizieren. Auch sind wiederholt unter gesunden Vorratstieren Spontaninfektionen beobachtet worden, wenn mit diesem oder jenem Stamm im Laboratorium gearbeitet wurde (HOTTINGER, LÖFFLER u. a.). Unterschiede, die bei Laboratoriumsexperimenten zutage traten, sind durch die verschiedenen Virulenzgrade bedingt. Beobachtungen in der Praxis und Labora-

toriumsexperimente haben aber weiter gelehrt, daß auch unsere Schlachttiere einer Infektion mit verschiedenen Stämmen zugänglich sind. So ist die Pathogenität der Fleischvergiftungsbakterien für Kälber, Kühe, Ziegen, Schweine von Gärtner, von Ermengem, Fischer, Poels, Uhlenhuth & Hübener, die Pathogenität der Schweinepestbacillen für junge Kälber und Rinder von Joest resp. Uhlenhuth & Hübener, die der Mäusetyphusbacillen für Kälber, Pferde, Hammel, Schweine von Krickendt, Shibayama, Pfeiffer, Kutscher & Meinicke, Uhlenhuth & Hübener, die gelegentliche Pathogenität der Rattenschädlinge für Kälber, Hammel und Pferde von Bahr, Bergmann, Grimm festgestellt.

Die Menschenpathogenität der Tierstämme.

Beobachtungen in der Praxis lassen nun weiterhin keinen Zweifel darüber, daß ursprünglich tierpathogene Stämme auch menschenpathogene Eigenschaften annehmen können.

Bezüglich des Mäusetyphus liegen Beobachtungen vor, welche ein Pathogenwerden der Mäusetyphusbacillen beweisen. Nach der ersten Mitteilung von Trommsdorff auf dem Internationalen Kongreß für Hygiene in Brüssel 1903 über Erkrankungen an Durchfällen bei 10 Leuten, die mit dem Legen von Löfflerschen Mäusetyphusbacillen zu tun gehabt hatten, sind weitere Publikationen von Georg Meyer, Unger, Shibayama, Fleischhanderl, Babes & Basila erfolgt. Bezüglich aller Einzelheiten wird auf das Kapitel über Mäusetyphusbacillen verwiesen.

Daß Rattenschädlinge für den Menschen pathogen werden können, haben die Beobachtungen von Gaffky sowie von Handson & Williams gezeigt. Es sei ferner an die Psittakose erinnert.

Auch die von Fischer, Delépine und Fauss nach Genuß von Milch an Paratyphus oder Gärtnerinfektion leidender Kühe bei Menschen aufgetretenen Paratyphuserkrankungen gehören hierher. Derartige Beobachtungen lassen die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß es sich bei den Fleischvergiftungsbakterien um ursprünglich tierpathogene Bakterien mit erworbenen menschenpathogenen Eigenschaften handelt, und daß nicht etwa das umgekehrte Verhalten vorliegt, was man bisher angenommen hat.

Die Tierpathogenität der Menschenstämme.

Daß Laboratoriumstiere bei jeder Art der Einverleibung für menschliche Paratyphusbacillen empfänglich sind, ist mehrfach hervorgehoben. Bemerkenswert ist die Beobachtung von Much & Fraenkel, nach welcher die mit ihrem aus dem Eiter eines paratyphlitischen Abszesses gewonnenen Stamm infizierten Meerschweinchen und Kaninchen Epizootien unter den gesunden Laboratoriumstieren verursachten.

Daß menschenpathogene Stämme auch unsere Schlachttiere krank machen können, haben die Versuche von Schmitt, Kutscher & Meinicke, sowie Uhlenhuth & Hübener gelehrt.

Nach den bei den Fleischvergiftungen gemachten Erfahrungen muß man annehmen, daß die Bakterien dadurch, daß sie in Wechsel-

wirkung mit dem erkrankten Tierkörper treten, eine Erhöhung der Virulenz besonders auch für den Menschen erfahren. Man hat mehrfach beobachtet, daß Tiere — Katzen und Hunde — welche sich gegen eine Infektion mit Reinkulturen der Fleischvergiftungsbakterien refraktär verhielten, an schwerer Enteritis erkrankten oder verendeten, wenn sie mit dem infizierten Fleisch gefüttert wurden.

Wenn demnach kein Zweifel mehr besteht, daß ursprünglich nur tierpathogene Bakterien Pathogenität auch für Menschen und umgekehrt ursprünglich menschenpathogene Stämme Tierpathogenität erlangen können, so zwingt doch die tägliche Erfahrung zu der Annahme, daß diese Erscheinungen zu den Ausnahmen gehören und nur unter ganz bestimmten, bisher noch unbekannten Bedingungen auftreten. Zu dieser Annahme berechtigt die Erfahrung, welche lehrt, daß Erkrankungen der Menschen infolge dieser Bakterien nicht zu den alltäglichen Erscheinungen gehören. Denn die Zahl der Nahrungsmittelinfektionen, insbesondere der Fleischvergiftungen, ist im Vergleich zu dem gewaltigen Nahrungsmittelkonsum gering. Die Schweinepest ist eine in allen Ländern der neuen und alten Welt weit verbreitete Krankheit und in einem hohen Prozentsatz der Fälle mit einer Sekundärinfektion durch Hogcholerabacillen komplizierte Krankheit, und doch gehören Fleischvergiftungen durch unverarbeitetes Schweinefleisch zu den Seltenheiten. Auch sind noch niemals im Anschluß an Schweinepestepizootien menschliche Erkrankungen beobachtet worden. Nach Danysz sind in Frankreich 1903—1904 600000 Liter Bouillonkultur des Danyszvirus (Gärtnerbacillus) zur Vertilgung von Feldmäusen verwendet und seit 10 Jahren werden wöchentlich 100 Liter zur Rattenvertilgung in Frankreich abgegeben, so daß wahrscheinlich mehr als 1 Million Menschen mit dem Virus manipuliert haben. Trotzdem ist hier nicht ein Fall einer Infektion bei Menschen bekannt geworden. Aehnlich verhält es sich mit den in Deutschland und anderwärts ausgestreuten Ratin- und Mäusetyphuskulturen.

Phylogenetisch betrachtet waren die Vertreter der in Rede stehenden Gruppe wie alle anderen Bakterien im Haushalt der Natur wahrscheinlich unschädliche Wesen. Erst dadurch, daß sie sich im Laufe der Zeit den ihnen ursprünglich fremden Verhältnissen des Tierkörpers anpaßten, gaben sie die Fähigkeit der ausschließlichen Existenz in der Außenwelt auf, wurden Parasiten und erlangten pathogene Eigenschaften. Infolge ihrer großen Mannigfaltigkeit in den Lebensbedingungen und Ernährungsverhältnissen ging ihre Differenzung so weit, daß sie für einzelne Tierarten ganz besondere pathogene Eigenschaften erwarben, aber sie ging nicht wie bei anderen Bakterien so weit, daß sie ihre Daseinsbedingungen lediglich dem Tierorganismus anpaßten und die Fähigkeit, in der Außenwelt zu existieren und zu vegetieren, aufgaben. Im Gegenteil, die Fähigkeit der saprophytischen Existenz in der Außenwelt und des parasitischen Lebens im Organismus ist ein Charakteristikum dieser Bakterienart und erklärt die scheinbaren Widersprüche der weiten Verbreitung der Bakterien als Saprophyten und ihrer oft erwiesenen großen Pathogenität. Mit anderen Bakterien teilt diese Bakteriengruppe die Eigenschaft, in dem einen Falle ohne weiteres das lebende Gewebe anzugreifen und krankmachend zu wirken, in dem anderen Falle aber

erst eine Schädigung des Gewebes, sei es lokaler oder allgemeiner Natur, abzuwarten, um sich hier anzusiedeln und dann erst deletär zu wirken, und im dritten Falle überhaupt keine krankmachenden Einflüsse zu entfalten.

Man darf also dreist den Satz aufstellen, die ausgesprochen tierpathogenen Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe sind nicht gleichzeitig auch pathogen für den Menschen, wenn man nur die Einschränkung macht, daß sie unter Umständen aber hochpathogene Eigenschaften **für den Menschen erwerben können!** Diese Eigenschaft können sie gerade dadurch erlangen, daß sie im kranken Tierorganismus wuchern und mit den Produkten desselben Eingang in den Menschen finden, oder wenn sie als avirulente Bakterien vom Tier oder der Außenwelt oder schließlich auch vom Menschen auf einen für sie günstigen Nährboden gelangen und unter günstigen Bedingungen gehalten werden, oder wenn für sie als avirulente, in den Körper mit der Nahrung aufgenommene Bakterien durch eine lokale oder allgemeine Krankheit des Körpers Gelegenheit zur Virulenzsteigerung gegeben ist.

Hieraus folgt, daß jedes mit den in Rede stehenden Mikroorganismen infizierte Nahrungsmittel als suspekt anzusehen und vom Genuß auszuschließen ist.

V. Die paratyphusähnlichen Bakterien (Varietäten).

Gelegentlich der neueren Forschungen über die Verbreitung der Bakterien der Paratyphus- und Gärtnergruppe ist man gleichzeitig auf eine große Zahl paratyphusähnlicher Bakterien gestoßen, die man als Varietäten zu bezeichnen pflegt, und denen zum Teil eine pathogenetische Bedeutung für Menschen und Tiere zukommen dürfte. Es handelt sich um Mikroorganismen, welche morphologisch den Bakterien der Paratyphusgruppe gleichen und in vielen kulturellen Eigenschaften mit ihnen übereinstimmen, in anderen aber von ihnen abweichen, und sich im System der Bakterien mehr und mehr entfernen und entweder der Typhusgruppe oder der Coligruppe sich nähern, und die sich auch serologisch von allen bekannten Typen abtrennen lassen. Man bezeichnet sie häufig als intermediäre Gruppe. Nach der Summe ihrer mit dieser oder jener Gruppe (Typhus-Paratyphus-Coli) gemeinsamen Merkmale lassen sich zweckmäßig 3 Gruppen unterscheiden: 1. Bakterien, welche der Paratyphusgruppe nahestehen, 2. solche, welche mehr den Typhusbacillen ähneln und 3. diejenigen, welche die hauptsächlichsten Merkmale der Colibacillen aufweisen.

Bakterien, welche der Paratyphus-B-Gruppe nahestehen.

Paratyphus-C-Bakterien.

Wir haben bei unseren Untersuchungen über die Schweinepest Bakterien gefunden, die in allen bekannten Reaktionen den Paratyphusbacillen gleichen, von Paratyphus- und Gärtnerserum nicht agglutiniert werden, deren Serum andererseits nur homologe Stämme, nicht die bekannten Vertreter der Paratyphus- oder Gärtnergruppe zur Agglutination bringt. Wir fanden diese Stämme in den Organen von schweinepestkranken Ferkeln und in den Faeces von Menschen

(Hübener & Viereck) und nannten sie Paratyphus-C-Bakterien. Merkwürdig war, daß das mit einem Stamm hergestellte Serum eine gewisse Anzahl sich kulturell gleich verhaltender Bakterien agglutinierte, während es andere sich ebenso verhaltende Bakterien nicht beeinflußte. Es handelt sich dabei nicht um inagglutinable Stämme, sondern um biologisch anders sich verhaltende Bakterien. Denn das mit dem serologisch abweichenden Stamm hergestellte Serum agglutinierte nur diese und nicht die kulturell ihnen gleichenden, deren Serum ihrerseits wiederum nicht jene agglutinierte.

Uhlenhuth, Haendel und ihre Mitarbeiter sind bei den weiteren Untersuchungen auf ganz ähnliche Mikroorganismen gestoßen, die insofern ein eigenartiges serologisches Verhalten zeigten, als sie von Seris hoch agglutiniert wurden, die mit den Glässerschen, resp. Dammannschen Schweinepeststämmen (siehe später), welche kulturell typhusähnlich sind, hergestellt waren, und als ihre eigenen Sera diese Schweinepeststämme hoch agglutinierten, dagegen die ihnen kulturell gleichenden Bakterien der Hogcholeragruppe nicht beeinflußten.

Sobernheim & Seligmann züchteten in 2 Fällen aus verdächtigem Material (Fleisch und Stuhl) neben echten Paratyphusbacillen ihnen völlig gleichende Stämme, die aber von Paratyphusserum nicht beeinflußt wurden. Daß es sich nicht um schlecht agglutinable Paratyphusstämme handelte, ergab ihr antigenes Verhalten. Beide Stämme lieferten ein Serum, das wiederum nur den homologen Stamm beeinflußte, Paratyphus- und Gärtnerbacillen dagegen nicht. Es ist möglich, daß es sich um ursprünglich echte, in Degeneration begriffene Sondertypen handelt, wie sie uns die Untersuchungen von Sobernheim & Seligmann kennen gelehrt haben. Auch andere Autoren (Baumann, Marmann, Küster) haben bei ihren Untersuchungen solche Stämme in den Faeces von Menschen gefunden. Ob es sich dabei um ein und dieselbe Art handelt, steht noch nicht fest, da vergleichende systematische Untersuchungen fehlen.

Aehnliche Mikroorganismen sind auch bei anderen Tieren von verschiedenen Untersuchern angetroffen (Müller, Titze & Weichel, Biewald, Horn & Huber).

Loghem züchtete auf Sumatra aus einem gelegentlich einer unter Schweinen ausgebrochenen Epizootie gefallenen Schweine Bakterien mit allen charakteristischen Merkmalen der Paratyphusbacillen. Sie wurden von den homologen Seris agglutiniert, von anderen Paratyphus-B-Seris aber nicht beeinflußt, während die mit den isolierten Stämmen hergestellten agglutinierenden Sera Paratyphus-B-Stämme europäischer Provenienz agglutinierten.

Bei der Autopsie eines Schimpansen fanden Weinberg & Mello in typhusartigen Ulcera einen Mikroben mit den Eigenschaften des Paratyphus-B-Bacillus, ohne daß eine Agglutination konstatiert werden konnte.

Paratyphusähnliche Bakterien mit positiver Indolreaktion.

Mikroorganismen, die in den hauptsächlichsten Kulturmerkmalen mit den Paratyphusbacillen übereinstimmen, von diesen sich aber durch die positive Indolreaktion unterscheiden, sind von Andrejew im Hammeldarm, von Huber im Pferdedarm, von Huber & Horn in Rinderfaeces, von Schmidt im Darminhalt von Schweinen, von Sobernheim & Seligmann bei der systematischen bakteriologischen Prüfung von Fleisch, Fleischwaren und anderen Nahrungsmitteln gefunden worden. Diese verschiedenen Arten scheinen nach den Untersuchungen von Sobernheim & Seligmann, sowie Horn & Huber nicht identisch zu sein. Die mit einer größeren Anzahl hergestellten Immunsera beeinflussen fast immer nur den homologen Stamm, während die sich gleichartig verhaltenden Stämme gar nicht reagieren, so daß fast jede einzelne Kultur ihr spezifisches eigenes Serum erzeugte.

Paratyphusähnliche, aber Traubenzucker nicht vergärende Stämme.

Dorset hat zuerst einen Bacillus aus der Milz eines hogcholerakranken Schweines gezüchtet, der in Traubenzuckerbouillon keine Gasbildung hervorrief, in allen übrigen wesentlichen Eigenschaften mit dem typischen Hogcholerabacillus übereinstimmte. Denselben Mikroorganismus fanden wir in den Organen und Darminhalt schweinepestkranker Schweine. Horn & Huber gewannen

solche Stämme aus den Faeces gesunder Rinder. Joest und Grabert berichten ebenfalls über Hogcholerastämme, die in Traubenzuckerkulturen kein Gas bilden, so daß diese nicht gasbildende Varietät gar nicht so selten vorzukommen scheint.

Die paratyphusähnlichen Bakterien als Krankheitserreger beim Menschen.

Nach den in der Literatur vorhandenen Mitteilungen scheint es sich bei den paratyphusähnlichen Mikroorganismen nicht um ausschließlich saprophytische Bakterien, sondern um Mikroorganismen zu handeln, die gelegentlich eine krankmachende Wirkung entfalten können.

Paratyphus-C-Bakterien (Uhlenhuth-Hübener) wurden in einem Falle von Wurstvergiftung von Hübener aus den diarrhöischen Stühlen der Kranken gezüchtet, deren Serum den Erreger agglutinierte. Bemerkenswert ist, daß letzterer bei weiterer Fortzüchtung in geringem Grade für Gärtnerserum agglutinierbar wurde. Zupnik fand im Laufe der seit Jahren an der I. med. Klinik in Prag angestellten Untersuchungen unter 27 verschiedenen Krankheitsfällen entstammenden Paratyphuserregern 3 Stämme, die nach dem Ausfall der Agglutination weder als Paratyphus B noch als Paratyphus A angesprochen werden konnten. Es waren ein von Cushing und zwei von Longcope bei typhösen Krankheiten gewonnene Stämme. Diese verhielten sich auf alkalischem Dulcitnährboden, auf Erythrit-Lackmus-Agar und Raffinose-Lackmus-Agar wie Paratyphus-A-Bakterien, in Lackmusmolke wie Paratyphus B. Das mit diesen Stämmen hergestellte Serum agglutinierte die eigenen Stämme auch wechselseitig hoch, Paratyphusbacillen nur in geringem Grade, so daß man nach Zupnik genötigt ist, diese drei Stämme als eine neue Paratyphusart zu erklären.

Messerschmidt fand bei einem Patienten mit der klinischen Diagnose Paratyphus einen kulturell den Paratyphus-B-Bacillen gleichenden Erreger, der von keinem Serum der Typhus-Coli-Gruppe agglutiniert wurde. Das mit ihm hergestellte Serum agglutinierte den Bac. faec. alcaligenes.

Ein paratyphusähnliches Stäbchen wurde von Babes bei fieberhafter Enteritis isoliert. Es bildete hitzebeständige Giftstoffe, war für Mäuse und Meerschweinchen sehr virulent, verhielt sich gefärbten Nährböden gegenüber weniger aktiv als der Paratyphus-B-Bacillus und wurde vom hochwertigen Paratyphus- und Gärtnerserum nur in einer Verdünnung von 1:100 agglutiniert.

Babes und Feodorasco gewannen bei einer Frau, die im siebenten Monat ihrer Schwangerschaft unter typhusähnlichen Symptomen erkrankt und gestorben war, aus dem Blut und den Organen der Mutter und des Foetus einen paratyphusähnlichen Mikroben.

Gilbert & Henry fanden in dem Milzsaft eines Mannes, dessen Sektionsbefund das typische Bild des Abdominaltyphus im Stadium der Geschwürsbildung bot, einen dem Paratyphus gleichenden Mikroorganismus, der nur von homologem Serum, das seinerseits Typhus- und Paratyphusbacillen unbeeinflußt ließ, agglutiniert wurde und für Versuchstiere stark pathogen war.

In einem typhusähnlichen Fall isolierte Lafforgue aus dem Blut einen Bacillus mit den charakteristischen Merkmalen der Paratyphusbacillen, der in Lackmusmolke stark Alkali bildete, Neutralrot nicht veränderte und auf Endonährboden rote Kolonien bildete. Das Serum des Kranken agglutinierte den Bacillus am 11. Tage (1:150), dagegen nicht den Eberthschen Bacillus.

Orr, Williams, Rundle & A. E. Williams haben in einem Fall epidemischer Enteritis einen Bacillus aus den Faeces isoliert, der typhusähnlich wächst, vom Typhus- und Paratyphusserum nicht agglutiniert wird und von den Autoren Bacillus F genannt wird.

Arzt & Boese wiesen in den inneren Organen und im Eiter eines an Meningitis verstorbenen Kindes einen dem Paratyphusbacillus gleichenden, durch Paratyphusserum nicht agglutinierbaren Mikroorganismus nach. Einen ganz ähnlichen Befund erhob Ghon bei einem an eitriger Meningitis leidenden Kinde.

In einem Fall von kontinuierlichem typhusähnlichen Fieber, das mit wiederholten Darmblutungen verbunden war, isolierte Faroy aus dem Blut einen Mikroorganismus, der eine Mittelstellung zwischen Paratyphus und Typhus einnahm.

Indol bildende paratyphusähnliche Bakterien fand HORIUCHI in den Faeces bei einer Anzahl kranker Soldaten, die vom Schlachtfelde in der Mandschurei zurückgesandt wurden, und bei Rote-Kreuz-Schwestern, die auf dem Hospitalschiff tätig waren und die alle ein typhusähnliches Bild darboten. Das Patientenserum agglutinierte weder Typhus- noch Paratyphusbacillen, dagegen den isolierten Stamm. Im Blut und im Milzsaft wurde er nicht gefunden.

BIRT züchtete aus dem subperiostitischen Abszeß der Tibia in einem Falle langdauernden typhösen Fiebers einen paratyphusähnlichen Bacillus, der sich durch Indolbildung, Vergärung von Rohrzucker und die Agglutination von Paratyphusbacillen unterschied.

SEIFFERT fand bei einer bakteriologischen Stuhluntersuchung einen eigenartigen Stamm, der dem Paratyphus B kulturell nahestehend mit diesem sich nicht identifizieren ließ, da er Rohrzucker sehr stark vergor, auf Rohr- und Milchzuckerböden sehr stark Schwefelwasserstoff bildete, vom Typhus- und Paratyphusserum nicht agglutiniert wurde und sich sehr wenig beweglich zeigte. Der Träger dieses Bacillus war eine Frau, bei der nach abgelaufenem Typhus eine neue fieberhafte Erkrankung auftrat. Hierher dürfte auch die Gruppe der Proteusbakterien zu rechnen sein, die den Paratyphusbacillen morphologisch und kulturell sehr ähneln, von ihnen sich aber durch die Fähigkeit, Gelatine zu verflüssigen, scharf unterscheiden. Sie sind als Erreger von Wurst- und Kartoffelvergiftungen mehrfach festgestellt (GLÜCKSMANN, BERG, PFUHL, SCHUMBURG, DIEUDONNÉ, HÜBENER).

Typhusähnliche Bakterien.

In den Organen schweinepestkranker Schweine sind von uns Mikroorganismen gefunden, welche alle charakteristischen Merkmale der Typhusbacillen zeigen, vom Typhusserum aber nicht agglutiniert werden. Von HUBER & HORN sind ähnliche Mikroben in den Faeces gesunder Rinder nachgewiesen worden. LÖFFLER fand im Wasser und in den Faeces einen typhusähnlichen Bacillus (Bac. typhosimilis), der sich vom echten Typhusbacillus kulturell nur dadurch unterschied, daß er die Paratyphuslösung nicht unverändert ließ, sondern milchiggrün trübte.

Von GLÄSSER ist als Erreger einer besonderen bacillären Form der Schweinepest als Bac. typhi suis ein Mikroorganismus beschrieben worden, der sich kulturell im allgemeinen wie der Typhusbacillus verhält, nur daß er mitunter in Traubenzuckerbouillon geringe Gasbildung bewirkt. Ein ihm völlig gleichender Bacillus ist von DAMMANN ebenfalls als Erreger einer besonderen Form der Schweinepest isoliert und als Bac. suipestifer VOLDAGSEN bezeichnet worden. Beide Stämme verhalten sich auch in agglutinatorischer Beziehung gleich, indem sie nur vom Glässerserum resp. Voldagsenserum, auch wechselseitig, dagegen nicht vom Typhus-, Paratyphus- oder Gärtnerserum beeinflußt werden. Wie UHLENHUTH, HÄNDEL und ihre Mitarbeiter bei ihren Studien über die Schweinepest feststellen konnten, war das mit dem GLÄSSERschen Bacillus resp. dem Bac. Voldagsen hergestellte Serum imstande, alle Paratyphus B gleichen, aber für Paratyphus- und Gärtnerserum inagglutinablen Stämme zu agglutinieren, und umgekehrt ein mit einer sich wie Paratyphus B verhaltenden, aber für Paratyphus-B-Serum unempfindlichen Kultur hergestelltes Serum agglutinierte alle die paratyphusähnlichen Stämme, aber auch den Bac. Voldagsen und Glässer. Bei regelmäßiger, täglicher Weiterimpfung änderte sich der Bac. Voldagsen in seinem kulturellen Verhalten insofern, als er in zunehmendem Grade Neutralrot zur Aufhellung brachte und geringes Gärvermögen für Traubenzucker zeigte, während sein übriges Wachstum typhusähnlich blieb, und daß er vom Paratyphus-B-Serum schließlich bis zur Titergrenze beeinflußt wurde. Entsprechend verhielt sich ein mit einem Voldagsenstamm hergestelltes Serum, das nunmehr auch Paratyphus-B-Stämme agglutinierte. Es war also bei dem Bac. Voldagsen eine Aenderung der biologischen Funktionen derart eingetreten, daß er ein Bindeglied darstellt, welches zu verschiedenen Bakteriengruppen — Glässergruppe, Paratyphus-B-Gruppe, Gruppe der für Paratyphusserum inagglutinablen Stämme — in engen serologischen Beziehungen steht und auch in kultureller Hinsicht Uebergänge von dem einen zum anderen Typus aufweist. Der Bacillus ruft bei

Schweinen nach Verfütterung schwere Darmveränderungen hervor. Die durch künstliche Infektion eines Ferkels erzeugte Krankheit war in den Versuchen Pfeilers höchst kontagiös, indem gesunde Tiere angesteckt wurden und fast alle der Infektion erlagen. Höchst interessant ist es, daß dieselbe Bakterienart von Bernhardt bei drei Gruppen von Fleischvergiftungen als Erreger festgestellt worden sind. In dem einen Fall handelte es sich um eine Massenerkrankung nach Hackfleisch von einer wegen puerperaler Sepsis notgeschlachteten Kuh. In dem zweiten Fall war nach Genuß frischer Leberwurst eine tödlich verlaufende Gastroenteritis aufgetreten. Im dritten Falle, der ebenfalls tödlich verlief, blieb die Ursache unbekannt. Die Erreger wurden in allen 3 Fällen aus der Leiche gezüchtet. Die Sera der Rekonvaleszenten der Massenerkrankung der Fleischvergiftung agglutinierten den Erreger.

Typhusähnliche Bakterien sind von Botkin & Simnitzki als Erreger typhöser Krankheiten in der Mandschurei festgestellt worden. Es handelt sich um Mikroorganismen, welche sich morphologisch und kulturell wie Typhusbacillen verhalten aber zum Unterschied von ihnen eine stark positive Indolreaktion geben, Milch zur Gerinnung bringen und künstlich schwer zu züchten sind, indem schon in der 2. und 3. Generation Involutionsformen auftreten und bei der 4. und 5. Uebertragung ein Absterben eintritt. Nach dem Bericht der Autoren, welche 70 Fälle beobachtet haben, ist der Krankheitsbeginn meist ganz akut. Unter Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, zuweilen unter Erbrechen steigt die Temperatur rasch in die Höhe, bis zu 40°, behält dann den Charakter einer Febris continua, indem sie nur geringe Schwankungen in den Grenzen von 1° zeigt und fällt dann am 9.—15. Tage entweder in Form einer Krise innerhalb von 2 Tagen zur Norm ab, oder sie geht lytisch zurück, und zwar öfter derart, daß die Morgentemperatur höher als die Abendtemperatur ist, bis schließlich die Norm erreicht ist. Am 3. und 4. Krankheitstage pflegen roseolaartige oder auch petechiale Fleckchen aufzutreten, die wie beim Paratyphus auch Gesicht und Hände ergreifen können. Die Zunge zeigt die für Typhuskranke charakteristische Beschaffenheit. Milztumor, Bronchitits, Dikrotie und relative Verlangsamung des Pulses, positive Diazoreaktion, Leukopenie, positiver Vidal für den eigenen Erreger vervollständigen das typhusähnliche Krankheitsbild.

Möglicherweise ist der Erreger des mandschurischen Typhus identisch mit einem von Babes bei einem klinischen Typhusfall aus Leber, Milz und Galle in Reinkultur gewonnenen Mikroorganismus, der sich kulturell wie der Typhusbacillus verhielt, aber Indol bildete. Eigentümliche, sehr virulente typhusähnliche Stäbchen fand er mehrfach in der Typhusleiche. Sie reduzierten sehr energisch Lackmus, ohne Säure zu bilden. Nach ihm gibt es Stämme, welche den Typhusbacillen sehr nahe stehen, näher als selbst der Paratyphusbacillus A, welche aber keineswegs als Abkömmlinge oder als künstliche Varietäten, allenfalls als natürliche Varietäten der Typhusbacillen betrachtet werden können.

MacNaught züchtete aus dem Blut zweier typhöser Kranken und aus dem Blute eines dritten Kranken ein typhusähnliches Bakterium, das weder Säure noch Gas auf Zuckernährböden bildete, vom Typhus- und Paratyphusserum nicht, dagegen mehr oder weniger durch das Serum der drei Kranken agglutiniert wurde.

Marotte fand bei einem typhösen Kranken einen Bacillus intermédiaire. Er zeigte die hauptsächlichsten Eigenschaften der Eberthschen, färbte aber Lackmusmolke blau, bildete transparente Kolonien

auf Gelatine und rosarote Kolonien auf Endo. Das Serum agglutinierte den homologen Stamm, dagegen nicht Typhus und Paratyphus.

Ein dem Typhusbacillus kulturell nahestehendes Bakterium ist der Bac. faecalis alcaligenes, welcher, wie der Name sagt, sich durch die Bildung von Alkali vom Typhusbacillus unterscheidet und ein häufiger Bewohner des menschlichen Darms ist, wo er ein saprophytisches Dasein führt. In ausführlicher Weise hat Klimenko die als Alcaligenes bezeichneten Bakterien studiert und festgestellt, daß unter dieser Bezeichnung eine Gruppe von Bakterien zu verstehen ist, unter die auch der Bac. fluorescenz non liquefaciens zu rechnen ist, und die eine saprophytische Existenz führen.

Nach neuerlichen Beobachtungen sollen diese Mikroorganismen gelegentlich ihre saprophytische Rolle mit der eines pathogenen Mikroben vertauschen können.

So berichtet Meyer über einen scheinbar schweren Fall von Typhus mit allen klinischen Erscheinungen desselben, bei welchem aus dem Blut eine Reinkultur des Bac. faecalis alcaligenes gewonnen wurde, Ridder über einen Fall akuter Gastroenteritis nach Fleischgenuß mit positivem Befund von diesen Bakterien im Blut und positivem Widal (1:500) für diese Art.

Bakterien, welche der Coligruppe nahestehen.

Neuere Untersuchungen haben gelehrt, daß das Bacterium coli keinen einheitlichen Typus, sondern eine große Zahl von Varianten einer Bakterienspecies repräsentiert, die morphologisch, kulturell und biologisch erhebliche Unterschiede aufweisen. Auch die Bezeichnung Paracoli ist ein Sammelbegriff für viele durchaus differente Bakterienarten geworden. Es kann hier auf diese ganze Frage nicht näher eingegangen werden, um so weniger, als sie in dem Kapitel über Colibakterien Berücksichtigung finden dürfte. Es sollen hier nur kurz diejenigen Stämme erwähnt werden, welche nach den vorliegenden Beobachtungen den Charakter der infektiösen Darmbakterien tragen. Es handelt sich dabei um 2 Gruppen von Bakterien, erstens solche, welche Milch und Traubenzucker nicht vergären, sonst aber alle Merkmale der Colibakterien — Rötung der Lackmusmolke, Milchgerinnung, positive Indolreaktion zeigen, und zweitens solche Stämme, welche Milch nicht zur Gerinnung bringen, sonst aber wie typische Colibakterien sich verhalten.

Einen zur ersteren Gruppe gehörigen Mikroorganismus haben Meinicke & Neuhaus als Ursache einer septisch-pyämischen Erkrankung ermittelt, die im Anschluß an den Genuß einer nicht einwandfreien Wurst entstand und schließlich infolge multipler Leberabszesse zum Tode führte. Er fand sich im Eiter der Leberabszesse in Reinkultur, wurde von Patientenserum und Lebersaft in hoher Verdünnung agglutiniert und erzeugte nach subkutaner Injektion bei Mäusen und Meerschweinchen lokale Eiterungen mit Sepsis.

Einen zur zweiten Gruppe gehörigen coliähnlichen Erreger fand Klineberger im Blut bei einem Patienten, der eines Tages aus voller Gesundheit an schwerer Sepsis erkrankte, aber nach 7-tägigem Fieber genas.

Ito stellte als Erreger einer sehr akuten ruhrartigen epidemischen Kinderkrankheit in Japan einen coliähnlichen Mikroben fest, welcher Milch nicht koagulierte.

Davis fand bei Affektionen des Harnapparats Colibakterien, welche Milch nicht koagulierten.

Anderweitige Befunde von coliähnlichen Mikroorganismen.

Löffler fand in menschlichen Faeces einen dem von Neuhaus & Meinicke isolierten Erreger gleichenden Paracolistamm, der in der Typhus- und in der Paratyphuslösung eine Ausfällung der Nutrose bewirkte, und den er wegen dieses ganz eigenartigen Verhaltens Bacillus typhoidei duplex nennt. Ein mit ihm hergestelltes Serum agglutinierte den Stamm von Meinicke und Neuhaus nicht. Letztere Autoren haben ihren Stamm einmal in den Faeces einer Typhuspatientin angetroffen, bei der Untersuchung von 100 Stuhlproben und zahlreichen Fleisch- und Wurstproben aber nicht wieder gefunden. Dagegen scheinen Sobernheim & Seligmann einen mit ihm identischen Stamm aus einem typhusverdächtigen Urin isoliert zu haben. Sie fanden bei Ausstrichen des Urins auf Drigalskiplatten Kolonien, die bei der Prüfung auf den verschiedenen Spezialnährböden für Typhus sprachen, die aber vom Typhusserum nicht beeinflußt wurden, auf einigen Platten traten sekundäre Knopfkolonien auf, die bei weiterer Abimpfung auf der Drigalskiplatte coliähnlich wuchsen und in ihrem ganzen biologischen Verhalten, auch bezüglich der Löfflerschen Grünlösungen, dem Paracolibacillus von Meinicke glichen.

Burri & Düggeli fanden bei ihren Untersuchungen über Colistämme, daß es zur Coligruppe gehörige Bakterienstämme gibt, die zunächst bezüglich der kulturellen Merkmale wie des Verhaltens gegen verschiedene Zuckerarten ganz dem Typus Paratyphus B entsprechen, aus denen aber durch Rassenspaltung Saccharose vergärende Stämme gewonnen werden können. Die Autoren haben den Stamm als Bacterium coli imperfectum bezeichnet. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich um ein Analogon des Bact. coli mutabile handelt. Wie jenes durch Züchtung auf laktosehaltigen Nährboden ein Gärungsvermögen für Laktose gewinnt, geht das Bact. coli imperfectum durch Züchtung auf saccharosehaltigen Nährböden in einen Saccharose vergärenden Mikroorganismus über. Nach Burri handelt es sich dabei nicht um einen sprunghaften Zustand vom nichtgärenden zum gärenden, sondern um ein Fortschreiten von einem Minimum von Gärungsvermögen zu einem Maximum infolge Anpassung an die gebotenen Entwickelungsbedingungen.

VI. Paratyphus A.

Geschichtliches.

Den Paratyphus-A-Bacillus, der gewöhnlich der Brion-Kaysersche genannt wird, hat zuerst der Amerikaner Gwyn aus dem Blut eines unter dem Zeichen des Abdominaltyphus erkrankten Patienten gezüchtet und näher beschrieben. In seiner 1898 erfolgten Publikation nennt er ihn Paracolibacillus und bezeichnet ihn als mutmaßlichen Erreger der typhösen Krankheit. Die Möglichkeit, daß es sich um einen sekundären Erreger handle, wollte er nicht ganz in Abrede stellen. Jedoch betonte er, daß die Widalsche Reaktion für Typhusbacillen stets negativ, für seinen Stamm in einer Verdünnung 1:200 stets positiv ausgefallen sei. Vom hochwertigen Typhusserum wurde er nicht agglutiniert. Durham stellte dann fest,

daß auch das mit dem Stamm hergestellte Serum weder Typhusbacillen noch Enteritisbakterien agglutinierte.

Wie später angestellte vergleichende Untersuchungen ergaben, war der GWYNsche Paracolibacillus ein Paratyphus-A-Bacillus, dessen Verschiedenheit vom Paratyphus-B-Bacillus zuerst BRION & KAYSER richtig erkannt, und dessen Unterschiede sie zuerst beschrieben haben.

Diese Autoren züchteten im Jahre 1901 — also bald nach der Publikation SCHOTTMÜLLERS über Paratyphus — in Straßburg aus dem Blute, den Roseolen, Faeces, dem Urin, dem Vaginal- und Urethralschleim bei einer Patientin, die typhusähnliche Symptome bot, einen Bacillus, den sie durch Agglutination mit einem SCHOTTMÜLLERschen Paratyphus (Stamm MÜLLER) identifizierten. Er unterschied sich von den übrigen durch gewisse kulturelle Merkmale und sein agglutinatives Verhalten. Infolgedessen stellte KAYSER die beiden Typen A und B des Paratyphus auf, und konnte zu ersterem außer dem Straßburger und dem Stamm MÜLLER noch zwei andere von SCHOTTMÜLLER gefundene Bakterien rechnen. Seitdem ist diese Bakterienart im Vergleich zu dem Typus B verhältnismäßig selten gefunden worden. Erst in den allerletzten Jahren begegnet man ihm etwas öfter. Ob er jetzt tatsächlich als Krankheitserreger etwas häufiger vorkommt, mag dahingestellt bleiben. Wahrscheinlicher ist, daß er infolge der besseren bakteriologischen Züchtungs- und Differenzierungsmethoden leichter diagnostiziert wird.

Die von ZUPNIK & POSENER vorgeschlagene Bezeichnung der Bakterien des Typus B als SCHOTTMÜLLERsche und die des Typus A als BRION-KAYSERsche Art, hat sich nicht eingebürgert, ebensowenig die von SCHOTTMÜLLER gewählte Bezeichnung Bacillus paratyphosus acidumfaciens, wodurch er in Gegensatz zu dem Paratyphus-B-Bacillus, den er Bac. paratyph. alkalifaciens nannte, treten sollte.

Häufigkeit.

Ueber seine Häufigkeit lassen sich keine bestimmten Angaben machen. Nur soviel läßt sich sagen, daß er in Deutschland weit hinter dem Paratyphusbacillus des Typus B zurücksteht. In außerdeutschen Staaten — in Frankreich, England, Tunis, Indien, Amerika — scheint er häufiger vorzukommen.

Daß unter den SCHOTTMÜLLERschen ersten 6 Paratyphusfällen 2 Stämme des Typus A sich befanden, ist schon erwähnt.

Unter 505 Typhen, die in den Jahren 1903—1907 in Straßburg zur bakteriologischen Untersuchung kamen, waren nach KAYSER 473 durch den EBERTH-GAFFKYschen Bacillus, 27 durch den Paratyphus-B- und 5 durch den Paratyphus-A-Bacillus hervorgerufen.

Im Gebiete der Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches wurde er in den Jahren 1906—1907 unter 307 Paratyphusfällen nur 3mal gefunden. Im Untersuchungsamt zu Heidelberg wurden 1909 unter 66 eingesandten Proben 7mal = 10,6 Proz. Paratyphus-A-Bacillen und unter 69 Proben 7mal = 10,1 Proz. Paratyphus-B-Bacillen ermittelt.

3 typhöse Erkrankungen in Wilhelmsberg wurden 1908 durch das Untersuchungsamt in Stade mittels Kultur und WIDALscher Reaktion als Infektionen mit Paratyphus-A-Bacillen ermittelt.

In Schleswig-Holstein stellte R. MÜLLER im Juli 1910 den ersten Fall von Paratyphus A bei einer Frau fest, die sich während der Reise infiziert hatte.

In der Leipziger medizinischen Klinik sind in den letzten 4 Jahren 6 sporadische Paratyphusfälle behandelt worden, unter denen 2 durch Paratyphus-A-Bacillen hervorgerufen waren.

Der Sanitätsbericht der preußischen Armee des Jahres 1907/08 erwähnt einen in Kolmar i. E. beobachteten Fall von Paratyphus A. — Purjesz hat in Kolozsvar eine Paratyphus-A-Infektion beobachtet und genau beschrieben. Nach Schweinberg fanden sich unter 204 typhösen Erkrankungen der Landesanstalt in Brünn 4 durch Paratyphus-A-Bacillen bedingte Infektionen.

Netter & Ribadeau-Dumas haben in Paris in 37 Krankheitsfällen, die klinisch dem Abdominaltyphus glichen, das Serum auf seine agglutinierende Wirkung Typhus-, Paratyphus- (A und B), Gärtner- und Psittakosisbacillen gegenüber geprüft. Sehr oft agglutinierte ein Serum mehrere Stämme auf einmal, aber durch genügend starke Verdünnungen ließ sich stets eine am stärksten beeinflußte Bakterienart von den anderen scheiden. Sie wurde von den Verfassern als Erreger der Krankheit angesehen. Danach hätten in den 37 Fällen 22mal Paratyphus A, 1mal Paratyphus B, 6mal Gärtnerbacillen und 8mal Typhusbacillen die Ursache abgegeben. Leider sind keine Züchtungsversuche angestellt. In einer anderen Reihe von 21 typhusähnlichen Krankheitsfällen agglutinierte das Serum 10mal am stärksten Paratyphus A, 4mal den Gärtnerbacillus.

Nicolle & Cathoire führen von 64 typhösen Krankheitsfällen, die im Jahre 1906 unter der tunesischen Besatzung auftraten, 16 auf den Paratyphus A zurück, und zwar auf Grund des Ausfalles der Agglutination des Patientenserums. Nur in zwei Fällen wurde der Erreger aus dem Blut, resp. dem Urin der Patienten gezüchtet. Ob es sich in den anderen 14 Fällen tatsächlich um Paratyphus-A-Infektionen gehandelt hat, muß dahingestellt bleiben. Durch den positiven Ausfall der Widalschen Reaktion für Paratyphus A und das negative Verhalten für Typhus oder Paratyphus B ist das zwar wahrscheinlich, aber keineswegs bewiesen.

Birt beobachtete in Pretoria einen Fall von typhösem Fieber mit positivem Befund von Paratyphus-A-Bakterien in der Milz. Proescher & Roddy untersuchten vom 1. Mai 1907 bis 1. Mai 1908 im Alleghany-General-Hospital Pittsburg 262 Kranke mit Fieber und abdominellen Erscheinungen und fanden in 8 Proz. Paratyphus-A-Bacillen. Nach Castellani herrscht auf Ceylon der Paratyphus A neben dem Paratyphus B endemisch. Von Baermann & Eckersdorff sind auf Sumatra im Jahre 1808 8 Fälle von Infektionen mit Paratyphus-A-Bacillen beobachtet und beschrieben.

Nach Semple & Grey, sowie Harvey sind Infektionen mit Paratyphus-A-Bacillen in bestimmten Gegenden Indiens sehr verbreitet. Gratton & Harvey stellten in einem Lager einmal 6, das andere Mal 8 Fälle fest. Martini beobachtete in Kiautschou 1 Fall.

Der Erreger des Paratyphus A.

Morphologie und kulturelles Verhalten.

Morphologisch gleicht der Paratyphus-A-Bacillus dem Paratyphus-B-Bacillus. Die Beweglichkeit ist meist sehr deutlich. Ein Auswachsen zu langen Fäden ist bisher nicht beobachtet worden.

Die Bouillon zeigt nach 24 Stunden geringe Trübung, die in der Folgezeit an Intensität zunimmt.

Die Kolonien auf Gelatine sind im allgemeinen zarter als die der Paratyphus-B-Bacillen, üppiger als die der Typhusbakterien. Nach Springer gestatten die matten, rundlichen, gering gelappten Kolonien, die nur in der Randzone angedeutete radiäre Furchung erkennen lassen, eine leichte Unterscheidung von den weinblattförmigen, tiefgefurchten Oberflächenkolonien der Typhusbacillen und von den knopfförmig erhobenen, porzellanartig glänzenden Kolonien der Paratyphus-B- und Gärtnerbacillen.

Auf der gewöhnlichen Agarplatte lassen die Paratyphus-A-Bacillen gegenüber den B-Bacillen kaum Unterschiede erkennen. Mutationsartige Veränderungen sind bisher nicht beschrieben.

Durch sein Wachstum in der Lackmusmolke, welche infolge dauernder Säureproduktion eine rötliche bis dunkelrote Farbe annimmt und den Umschlag in Blau, wie er für die Paratyphus-B-Bacillen charakteristisch ist, vermissen läßt, unterscheidet sich der Paratyphus-A-Bacillus von den zuletzt genannten Mikroorganismen.

Ein weiterer Unterschied besteht in dem Wachstum in Milch, in welcher er ohne sichtbare Veränderung des Nährbodens Säure bildet.

Indolbildung findet niemals statt, in der Nitritbildung bleibt er hinter dem Paratyphus-B-Bacillus zurück.

Auf der LÖFFLERschen Malachitgrünplatte wächst der Paratyphus A ohne Entfärbung, als zarter, grauweißer, feuchtglänzender Belag.

In Neutralrotagar tritt in den unteren Schichten meist erst nach 48 Stunden Entfärbung auf.

Bezüglich der Zuckervergärung verhalten sich nach den Untersuchungen von SEIFFERT Paratyphus-A- und B-Bacillen gleich. Nach Angabe anderer Autoren kommen einige Abweichungen vor. So soll nach BAERMANN & ECKERSDORFF der Paratyphus-A-Bacillus, ebenso wie der Typhus- und Paratyphus-B-Bacillus Barsiekow-Mannit-Lösung zwar röten, aber im Gegensatz zu diesen beiden nicht koagulieren. Nach SPRINGER unterscheidet er sich in der geringeren Reduktionsfähigkeit in traubenzuckerhaltigen Nährböden und dem völligen Ausbleiben von Reduktionserscheinungen in rohrzucker- und inulinhaltigen mit Lackmustinktur gefärbten Nährböden. Während Typhus- und Paratyphusbakterien eine Entfärbung der unteren Nährbodenschichten hervorrufen, ohne daß es zur Gas- und Säurebildung kommt, verändert der Paratyphus-A-Bacillus den Nährboden in keiner Weise. In Dulcitröhrchen erzeugen Paratyphus-B-Bacillen sofort Reduktion, Gas und geringe Säuremenge, Paratyphus-A-Bacillen lassen diesen Nährboden in den ersten 24 Stunden unverändert. Erst am 2. Tage ist Gas- und geringe Säurebildung zu konstatieren, zu der dann später eine geringe Reduktion hinzukommt. Nach ZUPNIK spielt die Alkaleszenz des Dulcitnährbodens dabei eine Rolle, indem nur bei starker Alkaleszenz die Paratyphus-A-Bacillen Gasbildung vermissen lassen. Nach diesem Autor gestattet ein 1 Proz. Erythrit, resp. Raffinose und 13 Proz. Lackmustinktur enthaltender, schwach alkalischer Agar eine Differentialdiagnose insofern, als die B-Stämme eine Entfärbung der obersten Schicht bewirken, die A-Stämme den Nährboden in toto unverändert lassen sollen.

Giftbildung.

Die Fähigkeit, in Kulturen hitzebeständige Gifte zu bilden, hat SACQUEPEE nachgewiesen, während ihm BABES diese Fähigkeit abspricht und darin ein Unterscheidungsmerkmal dem Paratyphus-B-Bacillus gegenüber erblickt. BIEWALD konnte in Bouillonkulturen bei Wachstum auf Pferdefleisch keine Giftwirkung feststellen.

Bakterienfreie Chamberlandfiltrate 3-tägiger Bouillonkulturen waren in den Versuchen von BRION & KAYSER Mäusen gegenüber ungiftig: dagegen töteten Kulturen, die durch $1^1/_2$-stündige Erhitzung auf 56° steril gemacht waren, Mäuse.

KAYSER fand eine ausgesprochene spezifische Bakterizidie von Paratyphus-A-Patienterserum sowohl bei der Prüfung in vitro, wie im Tierkörper.

Pathogenität.

Die Pathogenität Laboratoriumstieren gegenüber ist bisher wenig geprüft. Sie wird von SACQUEPÉE, sowie von KUTSCHER, KOLLE & HETSCH, SCHOTTMÜLLER mit der virulenter Typhusbacillen verglichen, ohne daß bestimmte Versuchsprotokolle wiedergegeben werden.

Nach BRION & KAYSER ist die Pathogenität groß für Mäuse und junge Meerschweinchen, geringer für Kaninchen. Bei subkutaner Impfung von $^1/_3$ ccm 24-stündiger Bouillon starben Mäuse in 24 Stunden, junge Meerschweinchen nach intraperitonealer Impfung innerhalb kurzer Zeit.

Aeltere Kaninchen werden nach intravenöser Einverleibung von frischen Bouillonkulturen krank, erholen sich aber wieder. Bei der subkutanen Injektion abgeschwächter Agarkulturen zwecks Immunisierung wurde bei Kaninchen das Auftreten von Nekrosen und Abszessen mit positivem Bakterienbefund beobachtet.

In Versuchen von ROLLY starben Mäuse in 1—2 Tagen nach subkutaner Injektion von 0,2 ccm Bouillonkultur. Durch Verfütterung an Mäuse und Meerschweinchen vermochte er ebenfalls eine starke Allgemeininfektion mit hämorrhagischer Enteritis hervorzurufen. Auch KEMPFF gelang es, durch Verfütterung Mäuse unter den Erscheinungen akuter Enteritis zu töten.

BIEWALD konnte mit seinem Stamm durch Injektion Mäuse nicht krank machen.

Tauben, denen SEIFFERT verschiedene Paratyphusbacillen in den Brustmuskel injizierte, zeigten im Gegensatz zu den mit Paratyphus B geimpften Tieren nicht die geringsten Veränderungen.

Agglutination.

Durch Vorbehandlung von Kaninchen lassen sich hochwertige Sera herstellen, welche insofern spezifisch wirken, als sie in höheren Verdünnungen nur Paratyphus-A-Bacillen beeinflussen. Zwar findet eine Mitagglutination von Typhus, Paratyphus-B-und Gärtnerbacillen statt, die sich aber in verhältnismäßig niedrigen Grenzen hält und bei Auswertung des Serums weit hinter dem Titer desselben zurückbleibt. So fand z. B. Springer, daß ein Paratyphus-A-Serum mit einem Titer von 1:50000 Paratyphus-B-Bacillen bis zu 3200, Typhusbacillen bis zu 6400, Gärtnerbacillen bis 25600 mitagglutinierte, während umgekehrt Paratyphus-B-Serum von einem Titer von 1:50000 den Paratyphus A nur in einer Verdünnung von 1:800, Typhusserum von demselben Titer nur 1:100, Gärtnerserum mit gleichem Titer in einer Verdünnung von 1:400 mitagglutinierte. Eine ganz auffällige Erscheinung stellt der Befund von Schöne dar. Dieser Autor züchtete aus dem Darminhalt gesunder Schweine und gesunder oder an den verschiedensten Krankheiten leidender Menschen 20 Colistämme, die von einem Paratyphus-A-Serum bis zu einer Verdünnung von 1:1200 agglutiniert wurden.

Epidemiologie.

Wie der Paratyphus-A-Bacillus kulturell dem Typhusbacillus näher als dem Paratyphus-B-Bacillus steht, so ähnelt er ihm auch in epidemiologischer und pathogenetischer Beziehung. Er ist bisher weder als primärer oder sekundärer Infektionserreger bei Tierkrankheiten noch in ähnlicher Verbreitung wie der Paratyphus-B-Bacillus in der Außenwelt angetroffen worden, und wo er als Erreger menschlicher Krankheiten festgestellt wurde, handelte es sich fast immer um ein dem Typhus ähnliches Krankheitsbild.

Es ist möglich, daß man ihm bei systematischem Suchen nach ihm öfter als bisher, namentlich in Ländern, wo Infektionen durch ihn häufiger beobachtet werden, in der Außenwelt begegnen wird. Bisher liegen nur wenige derartige Befunde vor, und bei ihnen ist es zweifelhaft, ob es sich um den echten Stamm oder nicht vielmehr um eine Varietät gehandelt hat.

Paladino Blandini und May wollen ihn im einwandfreien Trinkwasser gefunden haben. Morgan, welcher die Faeces und Abschabungen der Darmschleimhaut mehrerer Tiere untersuchte, erhielt so Kulturen, die die Merkmale der Paratyphus-A-Bakterien aufwiesen, aber von verschiedenen Paratyphus-A-Seris nicht im geringsten beeinflußt wurden.

Uhlenhuth & Hübener fanden in den Organen künstlich mit keimfreien Filtraten von Schweinepestvirus infizierter Ferkel 3mal Bakterien, die nicht nur alle kulturellen Merkmale der Paratyphus-A-Bacillen zeigten, sondern auch von einem spezifischen Serum 1:2000 agglutiniert wurden.

Schöne isolierte aus den Resten einer Salamiwurst, deren Genuß Brechdurchfall erzeugt hatten, einen dem Paratyphus-A-Bacillus völlig gleichenden Mikroorganismus, der bei der Patientin nicht gefunden und vom Patientenserum auch nicht agglutiniert wurde, dessen ätiologische Bedeutung für den Brechdurchfall mithin nicht erwiesen ist.

Nishino fand in dem Stuhl einer wegen akuter Kakke aufgenommenen Patientin den Paratyphus-A-Bacillus, dessen Herkunft anamnestisch nicht festzustellen war.

Klinische Erscheinungen.

Das klinische Bild gleicht nach Aeußerung der meisten Autoren dem des Abdominaltyphus. Proescher & Roddy heben letzterem gegenüber den akuteren Beginn sowie den kürzeren und milderen Verlauf, das Fehlen von Hyperpyrexien und von Nachkrankheiten hervor. Auch Castellani betont die Gutartigkeit der Krankheit. In dem von Brion & Kayser publizierten Falle, der Anlaß zu der Abtrennung des Paratyphus A vom Typus B gab, handelte es sich um einen typhusähnlichen Verlauf. Die Patientin war in der 3. Woche in die Klinik aufgenommen, hier wurden 3 getrennte Fieberperioden typhösen Charakters von 9, 16 und 15 Tagen, mit Milz- und Leberschwellung, vorübergehendem Icterus, Obstipation, Roseolen und Pulsverlangsamung beobachtet.

Rolly hat 3 Fälle auf der medizinischen Klinik in Leipzig beobachtet und eingehend beschrieben. In dem ersten Falle handelt es sich um eine 46-jährige Frau, in dem zweiten, der wegen eines am 18. Tage eingetretenen Rezidivs besonderes Interesse hat, um ein 18-jähriges Dienstmädchen. Die sehr eingehenden Beschreibungen seien im folgenden wiedergegeben:

Fall I. Zirka 16 Tage vor der Krankenhausaufnahme mit Kopfschmerzen, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Stuhlverstopfung erkrankt, seit 11 Tagen bettlägerig. In den letzten Tagen Leibschmerzen und vorübergehende Schmerzen beim Wasserlassen. Bei der Aufnahme wurde mäßiger typhöser Status, geringe Cyanose des Gesichts, leichte Bronchitis und in der rechten Brusthöhle ein ca. dreiquerfingerbreites pleuritisches Exsudat, stark meteoristisch aufgetriebenes und druckempfindliches Abdomen, vereinzelt aber deutlich sichtbare Roseolen an der Haut des Abdomens, vergrößerte Milz und mäßiges Fieber festgestellt. Während des Krankenhausaufenthaltes bestand unregelmäßiges, sehr lang sich hinziehendes Fieber, meistens Stuhlverstopfung. Urin normal, langsame Genesung. Die Leibschmerzen ließen allmählich nach, ebenso der Meteorismus und die übrigen Erscheinungen. Im Blute wurden Bakterien nicht gefunden. Agglutination mit Bact. typhi 1:80 am 17. Krankheitstage erst nach 24 Stunden positiv. Am 19. Krankheitstage aber mit Bac. paratyphi A 1:150, sofort positiv. Am 21. Krankheitstage wurden im Stuhle Paratyphus-A-Bacillen nachgewiesen, und eine später vorgenommene Agglutination ergab eine sofortige positive Reaktion bei einer Verdünnung von 1:300. Die Leukocytenzahl war meist niedrig. Es wurden gezählt:

An	12	Krankheitstagen	5000	Leukocyten
„	14	„	3800	„
„	16	„	5600	„
„	21	„	4600	„
„	23	„	6400	„
„	27	„	3800	„

Fall II. Seit 10 Tagen Klagen über Frösteln, Kopf-, Brust- und Rückenschmerzen.

Bei der Aufnahme toxischer Allgemeinzustand, vergrößerte Milz, mäßiges Fieber.

Der Stuhlgang ist dauernd normal, die Milz ist bis zum 22. Krankheitstag vergrößert. Roseolen und ein ausgeprägter Metorismus sind nie, auch nicht während des Rezidivs vorhanden gewesen.

Am 11. Krankheitstage Paratyphus A aus dem Blut gezüchtet. Widal am 29. Krankheitstage mit Bact. paratyphi A 1:1000 positiv, 1:10000 unsicher, mit Bact. typhi und paratyphi B 1:10 positiv, mit dem homologen Stamm 1:100 positiv. Leukocytenzahl am 15. Krankheitstage 3600. Entlassung am 59. Krankheitstage, nachdem am 18. Krankheitstage ein Rezidiv mit 9-tägigem Fieber aufgetreten war.

In einem anderen Falle handelte es sich um einen Patienten, der 6 Tage vor Aufnahme in die Klinik unter Hitzegefühl, Schüttelfrost, Durchfällen erkrankt war.

13-tägiges Fieber, bis 39,8°, stark remittierend, lytisch abklingend. Milz deutlich fühlbar, typische Roseolen, geringe Bronchitis. Sensorien klar. Leukopenie von 3000. Urin frei, Stuhl angehalten, ungestörte Genesung. Aus Blut und Urin Paratyphus-A-Bacillen.

Auch nach Schottmüller entspricht der Symptomenkomplex einer Paratyphus-A-Infektion dem eines mittelschweren Typhus, ohne daß besondere klinische Charakterzüge, welche schon am Krankenbett eine richtige Diagnose gestatten, auftreten. Es erübrigt sich daher, die bekannten Symptome aufzuzählen. Es sei nur auf einige Abweichungen aufmerksam gemacht. So beobachtete Poggenpohl einen Fall, der sich in bezug auf Temperatur, die Milz, die Zunge, die Darmerscheinungen, die Roseola, die positive Diazoreaktion mit dem eines echten Abdominaltyphus deckte. Das Serum der Patientin agglutinierte den Paratyphus A-Bacillus, der im amphibolischen Stadium aus dem Blut gezüchtet wurde. Abweichend vom Abdominaltyphus war nur eine Affektion der oberen Verdauungswege, die sich durch äußerst hartnäckige Uebelkeit und Erbrechen äußerte und zur Verabfolgung von Nährklystieren führte.

In den von Harvey beobachten Fällen war klinisch die relative Pulsbeschleunigung und heftiger Kopfschmerz im Beginn bemerkenswert. Von den 10 Fällen wurden 3 rückfällig. Ein Kranker hatte während der Rekonvaleszenz einen Anfall von Gallensteinkolik, in dessen Verlauf sich die Paratyphus-A-Bakterien in Reinkultur im Stuhl fanden.

Nach Proescher soll der Paratyphus A stets akut, oft mit Schüttelfrost, Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Pharyngitis beginnen. Er fand stets Roseolen, in 80 Proz. Milztumor, in 20 Proz. Diarrhöen, fast immer schnellen Fieberanstieg und -abfall.

Schottmüller hebt ebenfalls Nackensteifigkeit, Kopf- und Rückenschmerzen sowie Nasenbluten und als ein sehr lästiges Symptom Schlaflosigkeit im Beginn, Schlafsucht und Anorexie im weiteren Verlauf hervor. Er hat in einem Fall eine nicht unbeträchtliche Darmblutung gesehen, woraus auf eine typhusähnliche Geschwürbildung in der Darmschleimhaut geschlossen werden kann.

Einen typhusähnlichen Paratyphus A bei einem Kinde hat Marx gesehen. Das klinische Bild einer akuten Gastroenteritis ist von Schottmüller und Schöne, das des chronischen Darmkatarrhs von Bondi und Martini beobachtet worden.

Als Komplikation sind Pneumonie, Parotitis von Schottmüller, Cholecystitis von Blumenthal sowie Springer beschrieben worden.

Rezidive scheinen häufig vorzukommen (Hewlett, Proescher, Schottmüller).

Als Sekundärerkrankung haben Baermann & Eckersdorff den Paratyphus A bei Malaria und chronischer Gonorrhöe beobachtet.

Im Blutserum treten spezifische Agglutinine nur in bescheidenem Maß auf (1:500). Nur ausnahmsweise sind höhere Werte gefunden worden. Gruppenagglutinine für Typhus und Paratyphus B sind häufig und können den Titer der spezifischen Agglutinine übertreffen. So fand Proescher, daß der größte Teil der Patientensera den Typhusbacillus stärker als Paratyphus A agglutinierte. Mit den Typhus- und Paratyphus-B-Bacillus teilen die Paratyphus-A-Bacillen

die Eigenschaft der Septikämie- und Eitererreger. Er ist bisher außer in den Faeces und dem Urin im Blut, im Gallenblaseninhalt, im Urethral- und Vaginalschleim, Meningealeiter und eitrigen Abszessen angetroffen worden.

Blumenthal züchtete ihn in einem Falle von Cholecystitis mit Gallensteinen aus dem Gallenblaseninhalt, ebenso Springer aus dem eitrigen Schleim der Gallenblase einer wegen Cholelithiasis operierten Frau, die vor 30 Jahren an Gallensteinkoliken gelitten, niemals aber eine typhöse Krankheit durchgemacht haben wollte. Eckert fand sie neben Pneumokokken in der Lumbalpunktionsflüssigkeit intra vitam eines 8 Monate alten, an rezidivierender Pneumonie mit Meningitis leidenden Kindes und post mortem im Herzblut und Eiter der Meningen. Aoki beschreibt einen Fall aus der Chirurgischen Klinik in Straßburg, in welchem in dem Eiter eines Bauchdeckenabszesses bei einer 69-jährigen Frau, die an einer fieberhaften Darmkrankheit angeblich niemals gelitten hatte, Paratyphus-A-Bacillen in Reinkultur gezüchtet wurden. Dieselben Erreger wurden auch aus den Faeces isoliert. Der Autor nimmt an, daß die Frau einen ambulanten Paratyphus überstanden hat, Bacillenträgerin geworden ist, und daß es dann von perihepatitischen Herden aus, ähnlich wie sie Kamm bei Typhusbacillenträgern gesehen und beschrieben hat, zu einer Abszeßbildung der Bauchdecken gekommen ist.

Birt gewann in einem Falle aus dem Eiter eines periostalen Abszesses einen Mikroorganismus mit den Eigenschaften des Bac. paratyphi A.

Wie das Ueberstehen von Typhus nicht gegen Paratyphus B schützt und umgekehrt eine Infektion mit Paratyphus keinen Schutz gegen Typhus verleiht, so sind Fälle beobachtet, in welchen sich an eine Infektion mit Paratyphus-A-Bacillen ein echter Typhus anschloß (Levy & Gähtgens, Brion & Kayser). Eine Mischinfektion von Paratyphus A und B will Minelli beobachtet haben.

Bakteriologisch-serologische Diagnostik.

Für die bakterioolgisch-serologische Diagnostik kommen die für Paratyphus B angegebenen Verfahren in Betracht.

Der Paratyphus-A-Bacillus gedeiht auf denselben Nährboden wie der Paratyphus-B-Bacillus und wird auch in gallehaltigen Nährflüssigkeiten in analoger Weise angereichert.

Der Ausfall der Widalschen Reaktion ist vorsichtig zu verwerten, da Paratyphusbacillen durch andere Patientensera sehr hoch mit beeinflußt werden können. So agglutinierte in einigen von Cathoire untersuchten Fällen von febrilem Icterus das Serum in starken Verdünnungen den Paratyphus-A-Bacillus. Konrich fand bei einer Paratyphus-B-Epidemie im Anfang eine so starke Beeinflussung des Paratyphus-A-Bacillus durch Patientensera, daß zunächst an die Aetiologie dieser Bacillen gedacht wurde.

Obduktionsbefunde.

Die Mortalität des Paratyphus A scheint etwas höher zu sein als die des Paratyphus B. Bei den bisher nur spärlich publizierten

Fällen läßt sich indes eine auch nur annähernd genaue Angabe nicht machen.

Bei den Leichenuntersuchungen sind in einigen Fällen die für Typhus charakteristischen Veränderungen gefunden, in anderen Fällen vermißt worden. Castellani beobachtete auf Ceylon eine Gruppenerkrankung von 5 Fällen, die durch den Paratyphus-A-Bacillus hervorgerufen waren, und von denen einer zur Sektion kam. Im unteren Ileum fanden sich den typhösen absolut gleichende Geschwüre neben vergrößerten Mesenterialdrüsen und vergrößerter Milz. In den letzteren Organen waren die Bakterien in Reinkultur, in den Geschwüren mit Coli und anderen Bakterien vorhanden.

Birt sah in einem typhusähnlichen Fall mit positivem Befund von Paratyphus-A-Bacillen in der Milz — der also ein Paratyphus A gewesen sein dürfte — die für Typhus charakteristischen Geschwüre.

In einem typhusähnlichen von Ribereau beobachteten Falle, in welchem Widal für Paratyphus A positiv war und in welchem aus dem Blut während des Lebens Paratyphus-A-Bacillen gezüchtet wurden, und der schließlich zur Sektion kam, fanden sich weder an den Peyerschen Haufen noch an den Lymphdrüsen Veränderungen, sondern nur eine leichte Rötung und Schwellung der Darmschleimhaut.

Nach Hedinger fand sich bei einem 40-jährigen Manne nach typhusähnlicher 14-tägiger Krankheit, die als Austernvergiftung aufgefaßt wurde, mäßig ausgesprochener akuter Milztumor, trübe Schwellung an Herz, Leber und Nieren, das Bild einer akuten Enteritis mit dünnem, erbsenbreiartigen Stuhl und Hyperämie und Injektion der Schleimhaut. Keine Schwellung der lymphatischen Apparate des Darmes und der mesenterischen Lymphdrüsen, keine Darmulcera.

Bei zwei zur Sektion gekommenen Fällen, die Baermann & Eckersdorff auf Sumatra beobachteten, und von denen der eine durch vorausgegangene Malaria, der andere durch Steinniere kompliziert war, fand sich eine diffuse katarrhalische, schleimig-eitrige Entzündung des Dünn- und Dickdarms ohne Erosionen und Substanzverluste und ohne Beteiligung der follikulären Apparate. Nach Ansicht der Autoren scheint der Paratyphus-A-Bacillus ebenso wie der des Typus B in die Reihe jener Bakterien zu gehören, die diffuse Darmentzündungen hervorrufen können. Die Bakterien wurden nur im Darm und in den Mesenterialdrüsen, nicht in Leber, Galle, Milz gefunden.

Literatur.

Abraham, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 50.
Achard & Bensaude, Soc. méd. des hôp. de Paris, **1896**.
Adam & Meder, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 62, **1912**.
Almquist, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52.
Altmann, Münch. med. Wochenschr., **1909**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.
Altschüler, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 20.
Amako, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 66, **1910**.
Andrejew, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33 und Bd. 36, **1910**.
Aoki, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 55, **1910**.
Arzt & Böse, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 7.
Ascoli, Compt. rend., **1908**.
[1] Aumann, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 57, **1911** und Bd. 63, **1912**.
[2] — Med. Klinik, **1911**, Nr. 30.
[1] Babes, Referat Baumgartens Jahresbericht, **1890**.
[2] — Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 64, **1908**.

[3] Babes, Romania medicala, **1905**, Nr. 18.
[4] — Intern. Kongreß für Hygiene, Berlin **1907**.
Babes & Feodorasco, Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 66, **1909**.
Bachem, Selter & Finkler, Klin. Jahrbuch, Bd. 23, **1910**.
Baehr, Hyg. Rundschau, **1908**, Nr. 9.
Baermann & Eckersdorff, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 40.
[1] Baerthlein, Berl. klin. Wochenschr., **1911**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Ref., **1911** (Anhang).
Baginsky, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 56, H. 4—6.
Bahr, Centralbl. f. Bakt., Bd. 39, **1905**; Bd. 52, **1909**; Bd. 54, **1910**.
Bahr, Raebiger, Grosso, Zeitschr. f. Inf. d. Haustiere, Bd. 5, **1909** und Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.
Bail, Hyg. Rundschau, Nr. 10; Prager med. Wochenschr., **1901**.
Bainbridge, Journ. of patholog and bacteriology, Vol. 4, **1909**.
Bainbridge & Dudfield, Journ. of hyg., Vol. 11, **1911**.
Bainbridge & O'Brien, Journ. of hyg., Vol. 11, **1911**.
Ballner, Stainer & Wunschheim, Das österr. Sanitätswesen, **1911**, Jahrg. 23.
Ballner & Reibmayr, Arch. f. Hygiene, Bd. 64.
Bambauer, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1910**, Nr. 50.
Barker & Sladen, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1911**.
Baldoni, Congrès sanitaire de la haute Italie, 25. Sept. **1909**.
Barykin, Russky Wratsch **1909**, Nr. 2; Ref.: Zeitschr. f. Immunitätsf., **1909**.
Basenau, Arch. f. Hyg., **1893**, Nr. 32; Bd. 20, **1894**.
Baumann, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 29.
Bäumler, Diskussionsbemerk. des internat. Kongr. f. Hyg., **1907**.
Bauermeister, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1909**.
Beckmann, Zur Biologie des Bac. suipestifer und einig. ihm nahesteh. Bakt., Dissert. Bern **1911**.
Beckers, Hyg. Rundschau, **1908**, Nr. 6.
Beco, Bull. de l'aacd. de méd. de Belgique, T. 21, **1907**.
[1] Berg, Ueber spontanes Vorkommen von Enteritidis-Gärtnerbacillen bei Mäusen und die Bedeutung des Fleischfütterungsversuchs an weißen Mäusen. Inaug.-Dissert. (vet. med.) Gießen, **1910**.
[2] — Centralbl. f. Medizin.-Beamte, **1910**.
Bergmann, siehe Bahr.
Bernhardt, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 79, Heft 1.
v. Bernstein, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1905**.
Bierotte & Machida, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 12.
Bezzola, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50.
Biewald, Kasuistischer Beitrag zur Lehre von den Fleischvergiftungen. Inaug.-Dissert. Gießen, **1909**.
Bingel, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 33 und **1909**, Nr. 28.
Birt, Journal Roy. Army Med. Corps, August **1907**.
Blumenthal, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 88; Deutsche med. Wochenschrift, **1907**; Münch. med. Wochenschr., **1904**.
Blumenthal & Hamm, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 18, **1908**.
Bock, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24, **1906**.
Boddaert, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 22.
Bofinger, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 4; Deutsche med. Wochenschrift, **1911**, S. 1063; Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1912**.
Bofinger & Dieterlen, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 35.
Böhme, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52.
Bolton, siehe Dorset.
Bollinger, Ueber Fleischvergiftung, intestinale Sepsis und Abdominaltyphus. Vortrag, gehalten am 24. April **1880**.
Bondi, Wiener klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 15.
Bongartz, Kommen normalerweise im Fleisch unserer Schlachttiere paratyphusähnliche Bakterien vor. Dissert. Bonn, **1910**.
Bongert, Mäusetyphus. Handbuch von Kolle-Wassermann.
Bonhoff, Arch. f. Hyg., **1904**.
Botkin & Simnitzki, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 72.
Boxmeyer, Journ. of inf. Diseases, 1. März **1905**.
Boycott, Journ. of hyg., Vol. 11, **1911**.
Bracht, Deutsche med. Wochenschr., Vereinsbeilage, **1908**, Nr. 51.
Brault & Faroy, Arch. de méd. exp., **1908**.

Breckle, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 43.
Brien & Petrie, Journ. of hyg., Vol. 10, **1910**.
[1] Brion, Deutsche Klinik, **1904**; Verhandl. der 77. Naturforscherversamml., **1905**; Deutsches Arch. f. klin. Med., **1885**, H. 5—6.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1911**.
Brion & Kayser, Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 15; Arch. f. klin. Med., Bd. 85, **1905**.
Broll, Zeitschr. f. Inf. d. Haustiere, Bd. 5, **1909**.
Brummund, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1909**, Nr. 10.
Bruns & Kayser, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, **1903**.
Buchau, Journ. of hyg., Vol. 10, **1910**.
[1] Buchholz, Med. Klinik, **1907**, Nr. 6.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 56, **1907**.
Bucky, Diss. Leipzig, **1907**.
Buday, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 60, **1911**.
[1] Bugge, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 18, **1908**.
[2] — Ebenda, **1909**, H. 7.
[1] Bürger, Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med., Bd. 41, **1911**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Ref., **1911**.
Burckhardt, Centralbl. f. allg. Pathologie, Bd. 23, **1912**.
Burri & Andrejew, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1911**.
[1] Bushnell, Lancet, **1907**, Vol. 2.
[2] — Bull. of the Johns Hopkins Hosp., **1908**, p. 44.
Buthmann, Ein Beitrag zur Frage der Verbreitung des Bac. paratyphi B und seine Beziehung zur gastrointestinalen Form der Fleischvergiftung. Inaug.-Dissert. Gießen, **1909**.
Cahn, Deutsche med. Wochenschr., **1904**.
Cao, Giorn. Roy. Soc. Ital. d'ig., **1908**.
Castellani, Lancet, **1907**, p. 4353, February 2.
Cathcart, Journ. of hyg., **1906**, p. 112.
Charrin & Roger, Compt. rend. de l'acad. de sc., T. 106, **1888**.
Chevrel, s. Sacquépée.
Chretien, L'hygiène de la viande du lait, 2a, **1908**.
Chvostek, Wien. klin. Wochenschr., **1908**.
Citron, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr., Nr. 53.
Colemann & Buxton, Referat. Baumgartens Jahresber., **1902**.
Collin & Fortineau, Presse médicale, **1908**.
Comnio, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 48.
Conkey, Journ. of hyg., **1905**.
[1] Conradi, Klin. Jahrbuch, Bd. 17; Deutsche med. Wochenschr., **1904**.
[2] — Klin. Jahrbuch, Bd. 21, **1909**.
[3] — Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 26.
[4] — Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 18 und Deutsche med. Wochenschr., **1904**.
[5] — Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., **1908** und Bd. 44, Ref.
[6] — Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 20, H. 4, **1909**.
[7] — Klin. Jahrbuch, Bd. 17.
Conradi, v. Drigalski & Jürgens, Zeitschr. f. Hyg., **1903**, Nr. 42.
Costa & Clavelin, Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 70, **1911**.
Courmont & Lesieur, Internationale Zentralztg., **1908**.
Le Count & Batty, Trans. of the Chicago path. soc., Vol. 7, **1907**.
Crae, Amer. journ. of the med. sc., **1906**.
Crossonini, Arch. f. Hyg., Bd. 72.
Curschmann, H., Der Unterleibstyphus. Wien **1898**.
Curschmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
Cushing, Bull. Johns Hopk. Hosp., **1900**, p. 156.
Dahm, s. Mühlens.
Dammann & Stedefeder, Arch. f. Tierheilkunde, **1910**, Nr. 36.
[1] Danysz, Ann. de l'inst. Pasteur, **1900**.
[2] — Ann. de l'inst. Past., T. 14; Compt. rend., T. 112, **1892**; Handb. d. Immunitätsf., Kraus-Levaditi, Ergänzungsband.
Dean, Journ. of hyg., Vol. 11, **1911**; Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, 1911.
Dennemark, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 22.
Delépine, Journ. of hyg., Vol. 3, **1903**.
Denys, s. van Ermengem.

[1]Dieudonné, Würzb. Abhandl., **1908**.
[2]— Verhandl. der Ges. Deutscher Naturf., Meran **1905**.
Dieterlen, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 30.
Ditthorn, Hyg. Rundschau, **1908**.
Doerr, Franz & Taussig, Das Papatacifieber.
Döpner, Klin. Jahrbuch, Bd. 24, **1910**.
Drewes, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1908**, Nr. 9.
v. Drigalski, Festschr. zum 60. Geburtstag von R. Koch, **1903**.
Ducamp, Thèse Lille, **1907**.
Dunbar, s. Trautmann, Zeitschr. f. Hyg., Nr. 54.
[1]Durham, Brit. med. Journ., 1898.
[2]— Lancet, **1898**.
Eberth, Fortschr. d. Medizin, 1885, S. 719; Virch. Arch., Bd. 103, **1886**.
[1]Eckert, J., Weitere Beiträge zum Vorkommen von Bacillen der Paratyphusgruppe im Darminhalt gesunder Haustiere und ihre Beziehungen zu Fleischvergiftungen. Inaug.-Diss. Gießen, **1908**.
[2]— Berl. klin. Wochenschr., **1910**, S. 1102.
Eckersdorff, Arb. a. d. Kais. Inst. f. exper. Therapie zu Frankfurt a. M., **1908**.
Edenhuizen, Ueber den Zusammenhang zwischen Schlachttierkrankheiten und Fleischvergiftungen. Dissert. Göttingen, **1907**.
Ellermann, Hospitalstid., **1906**, Nr. 40.
Erben, Prager med. Wochenschr., **1905**.
[1]v. Ermengem, Bull. acad. de méd. de Belgique, **1892**.
[2]— Die pathogenen Bakterien der Fleischvergiftungen im Handb. der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann.
Evers & Mühlens, Deutsche mil.-ärztl. Zeitschr., Jg. 38, Heft 9, **1909**.
Fainschmidt, Münch. med. Wochenschr., **1907**.
Fally, Rev. génér. de méd. vétér., T. 11, Nr. 130.
Fauss, Monatsschr. f. prakt. Tierheilk., Bd. 20, **1909**.
de Feyfer & Kayser, Münch. med. Wochenschr., **1902**.
Ficker, Hyg. Rundschau, **1904**; Arch. f. Hyg., Bd. 51 und 57.
Fiedler, Realencyklopädie Eulenburg, **1895**.
Firth, Baumgartens Jahresbericht, Bd. 20, **1904**.
[1]Fischer, Klin. Jahrbuch, **1906**, S. 61.
[2]— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39; Festschr. f. R. Koch, **1903**.
Fleischhanderl, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 8.
Fonteyne, Centralbl. f. innere Mediz., **1910**.
Fokker & Philipse, Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., Bd. 2, **1904**.
Fornet, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20; Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 4; Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., Bd. 64, **1909**.
Fornet & Müller, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., Bd. 66, **1910**.
Fornet & Porter, Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, H. 7, **1909**.
Forster, Deutsche med. Wochenschr., **1907**; Centralbl. f. allg. Pathol., Erg.-Heft 18; Münch. med. Wochenschr., **1905** und **1908**.
Forster & Kayser, Münch. med. Wochenschr., **1905**.
Forssmann, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 38, **1905**.
Fortineau & Ribereau, Roths Jahresbericht, **1910**.
Fournier, siehe Gilbert.
Fowler, Journ. Roy. Army Med. Corps, Vol. 13.
Franchetti, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, **1908**.
Franke, Ew., Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1909**, H. 3.
Fränkel, Klin. Jahrb., **1908**.
Fränkel, Much & Starke, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 69, **1911**.
Franzen & Löhmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **1909**.
Frégonneau, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1909**, Bd. 49.
Friedel, Hyg. Rundschau, **1906**.
Friedrichs & Gardiewski, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 51.
[1]Fromme, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 43, **1907**.
[2]— Lubarsch-Ostertags Erg., Bd. 13.
Fürst, siehe Mühlens.
Furstner, Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., **1910**, Nr. 14.
[1]Gaethgens, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, **1906**; Deutsche med. Wochenschrift, **1909**.
[2]— Arch. f. Hyg., Bd. 61; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25 und 30; Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 26.

Gärtner, Breslauer ärztl. Ztg., **1888.**
Gaffky, Bericht der Tätigkeit des Institutes für Infektionskrankheiten Berlin. Klin. Jahrbuch, Bd. 20 und Festschrift für Koch, **1903.**
Gaffky & Paak, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 6.
Galvagno, Riv. d'Ig. e di San. publ., Vol. 20, p. 9, **1909.**
Gardenghi, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 40.
Geilinger, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, H. 5.
Ghon, Diskussionsbericht vom Internat. Hygienekongr., **1907.**
Gilbert, Semaine médical, **1895.**
Gilbert & Fournier, Bull. de l'acad. de méd., **1896.**
[1]Gildemeister, Deutsche mil.-ärztl. Zeitschr., **1900,** Nr. 4.
[2]— Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33.
Glaser, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, **1910.**
Glässer, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1907,** Nr. 44 und **1908,** Nr. 40 u. 41.
Glatard & Marotte, Bull. soc. méd. des hôp., **1909.**
Glücksmann, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 25.
Goebel (Gand), Ann. d'hyg. publ. et de méd. legal., **1907.**
Gonzenbach & Klinger, Arch. f. Hyg., Bd. 79, **1911.**
Gotschlich, Allgem. Morpholog., **1912;** Kolle-Wassermanns Handbuch und Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 52.
[1]Grabert, Dissert. Gießen, **1904.**
[2]— Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 3, H. 1 und 2.
Mc. Grae, Americ. journ. of the med. sciences, **1906,** Dec.
Gram, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1911.**
Grattan & Harvey, Journ. of the Royal Army Med. Corps, Vol. 12, 1.
Grimm, Centralbl. f. Bakt., Bd. 54.
Grünberg & Rolly, Münch. med. Wochenschr., Nr. 52.
Guilbert, Contribution à l'étude des bacilles du groupe Coli-Eberth. Etude de la fermentation. Thèse pour le doctorant en pharmacie, Paris **1906.**
Guilbert & Henry, Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 59, **1903.**
Guinon, Extr. des Bull. de la soc. de Pédiatrie de Paris, Nov. **1905.**
Günther, Arch. f. Hyg., Bd. 28.
Güttig, Eulenburgs Realenzyklopädie, **1906.**
Guth, Centralbl. f. Bakt., Bd. 51.
Gwyn, Johns Hopkins hosp. Bull., **1898.**
Haffner, siehe Langer.
Hamilton, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 48, **1911.**
Hamm, Münch. med. Wochenschr., **1910,** Nr. 5.
Händel & Gildemeister, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 52, **1911** u. **1912.** Bericht der Mikrobiol. Vereinigung und Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912,** Nr. 34.
Hanson & Springer, Deutsche med. Wochenschr., **1912.**
Harvey, Journ. Roy. Army Med. Corps, Vol. 13 u. 14.
Hecker & Otto, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1910** und Veröffentl. des Milit.-San.-Wesens, Heft 40.
Hedinger, Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte, Bd. 38, **1908.**
Heim, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50.
Heller, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 43.
Herford, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1909,** Nr. 4.
Hermann, Ann. de méd. expér., **1899.**
Hess, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44.
Hetsch, Klin. Jahrbuch, **1906.**
Heuser, siehe Lentz, Diskussionsbemerk. fr. Ver. f. Mikrobiologie, **1909.** Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44 und Zeitschr. f. Hyg., **1910.**
[1]Hewlett, Amer. journ. of med. sc., **1902.**
[2]— Centralbl. f. Bakt., **1902.**
[1]Hilgermann, Klin. Jahrbuch, Bd. 24, **1910.**
[2]— Klin. Jahrbuch, Bd. 20, **1908.**
Hillenberg & Bierotte, Hyg. Rundschau, Nr. 22, **1911.**
Hoessli, Baumgartens Jahresbericht, **1907.**
Hoff, Wien. med. Blätter, **1900.**
Hoffmann, Hyg. Rundschau, **1902.**
Hoffmann, F., Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 48, **1911.**
Hofmann, Zur Kenntnis der Wirkung der Paratyphustoxine. Inaug.-Dissert. Heidelberg **1912.**

HOLST, Norsk. mag. f. Læger, Bd. 94, Nr. 9. Siehe auch ZUPNICK, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52.
HOLTH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49.
HOMEN, Arb. a. d. pathol. Inst. Helsingfors, **1905**, Nr. 1.
HORN, Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 8; Münch. med. Wochenschrift, **1911**.
HORN & HUBER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, **1911** und Zeitschr. f. Infekt. der Haustiere, Bd. 10, **1911**.
HORIUCHI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46.
HOTTINGER, Centralbl. f. Bakt., **1908**.
HUBER, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 56, **1910**. Inaug.-Diss. Leipzig, **1901**.
HUBER & TELLE, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1911**.
[1] HÜBENER, Med. Klinik, **1909**, Nr. 40.
[2] — Freie Vereinig. für Mikrobiologie, Wien **1909**; Centralbl. f. Bakt., Ref., **1909**.
[3] — Vergiftungen, Sanitätsdienst und Gesundheitspflege im deutschen Heer. Villaret-Paalzow **1909**.
[4] — Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 24.
[5] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1908**.
[6] — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther., II. Teil, Ref., **1909**.
[7] — Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 2.
[8] — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 24.
HÜBENER & VIERECK, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1909**.
HÜNE, siehe NEUFELD.
HÜNERMANN, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40.
HURLER, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 63, **1912**.
ITO, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1911**.
ISSATSCHENKO, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 23 u. 31.
IUNACK, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 18, **1908**.
JACOBITZ & KAYSER, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 53.
JAFFÉ, Arch. f. Hygiene, Bd. 76, **1912**.
JEFFREYS, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 51.
JENSEN, Kälberruhr. Handb. d. path. Mikroorganismen, KOLLE-WASSERMANN.
JOEST, Schweineseuche und Schweinepest, Jena 1906. Centralbl. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1905**, Nr. 10.
JOHNSTON, Amer. journ. of med. scienc., Vol. 124, **1902**; Zeitschr. f. Hyg., **1902**.
DE JONG, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 67, **1912**.
JÜRGENS, Zeitschr. f. Hyg., **1903**, Nr. 42; Berl. klin. Wochenschr., **1906**; Deutsche med. Wochenschr., **1907**.
KAENSCHE, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1894**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 22.
KATHE, Med. Klinik, **1910**, Nr. 23.
[1] KAYSER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, Nr. 3.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 7 und **1909**, Nr. 21/22; Deutsche med. Wochenschr., **1904**.
KELLERMANN, Deutsche militär-ärztl. Zeitschr., **1907**, Heft 7.
KERSTEN, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30.
KESSLER, Münch. med. Wochenschr., **1910**.
KINGBORG, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1908**.
KIRCHGÄSSER, Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1911**, Nr. 18.
KIRCHNER, M., Die gesetzlichen Grundlagen der Seuchenbekämpfung im Deutschen Reiche. Festschrift **1907**.
KIRSTEIN, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 59.
KITT, Euterentzündung und deren Erreger. Handb. Kolle-Wassermann.
KLEIN, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1905**.
[1] KLIMENKO, Zeitschr. f. Bakt., Bd. 39.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 43.
KLINEBERGER, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1909**.
KLINGER, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, **1909**.
KOCH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62.
KOENIG, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, **1909**.
KOLLE & HETSCH, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 3. Auflage, **1911**.
KOLLE, Zeitschr. f. Hyg., **1906**, Nr. 52.
KOMMA, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 55, **1910**.
KONRICH, Klin. Jahrb., Bd. 19, H. 3.

Korte, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24.
Korte & Steinberg, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 52.
Korte & Stern, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 9.
Kranepuhl, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 28.
Krickendt, Arch. f. Tierheilk., Bd. 27, **1901**.
[1] Kraus & Stenitzer, Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 20.
[2] — Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 18.
Kruse, Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig, Vogel, **1910**.
Kühnemann, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 4; Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 53.
Küster, Hyg. Rundschau, 1908, 1909, 1911; Ref. über Sitz. fr. Ver. f. Mikrobiologie, **1909**, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44.
Kurth, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 30/31.
[1] Kutscher, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt., **1906**.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1907**.
[3] — Paratyphus in Handb. der pathog. Mikroorg. von Kolle-Wassermann.
Kutscher & Meinicke, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52.
Laforgue, Compt. rend. soc. Biol., T. 65, p. 18, juillet **1908**.
Langer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 47, **1904**.
Langkau, Bac. paratyph., Bac. suipestifer und Bac. enteritidis im Vergleich zu den Erregern der Kälberruhr. Inaug.-Diss. Leipzig, **1909**.
Lebram, Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, H. 2, **1909**.
Ledschbor, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 6, H. 5.
Leistikow, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1908**.
Lemmière, La semaine médicale, **1910**.
Lemmièrre & Abrami, Zeitschr. f. patholog. Anatomie, **1903**; Presse med., **1907**.
[1] Lentz, Med. Klinik, **1907**.
[2] — 14. Internat. Kongreß f. Hyg. u. Demogr., **1907**.
[3] — Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 47, **1909**, Diskuss.-Bem.
Leuchs, Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 44; Deutsche med. Wochenschr., **1907**; Zeitschr. f. Hyg., **1907**.
Leuchs & Schöne, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, **1908**.
Lesnè & Dreyfuss, Compt. rend. d. sc. et Mém. de la soc. de Biol., **1907**.
Levy, Arch. f. experim. Pathologie, **1898**.
Levy & Beckmann, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.
Levy & Fornet, Centralbl. f. Bakt., Bd. 41; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25.
Levy & Jakobsthal, Arch. f. Hyg., Bd. 44, **1903**.
Libmann, Journ. of med. research., Vol. 8, Nr. 1.
Liefmann, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 4.
Liebetrau, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1910**, Nr. 2.
Livierato, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1911**.
[1] Lignières, Rec. méd. vétérin., T. 82, 30. Oktober **1905**.
[2] — Contribut. à l'ét. des septicémies hémorrhagiques. Buenos-Aires **1900**.
Lignières & Zaballa, Rec. méd. vétér., T. 82.
Link, Münch. med. Wochenschr., **1911**.
Lochmann, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 31.
[1] Löffler, Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, 13, 15.
[2] — Bericht des 14. Internat. Kongr. für Hygiene, Berlin **1907**.
[3] — Sitzungsbericht der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Centralbl. f. Bakt., Ref., **1908**.
[4] — Leuthold-Festschr., Bd. 1.
[5] — Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 8.
[6] — Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 39, **1909**, Nr. 30.
[7] — Centralbl. f. Bakt., Nr. 11, 13, 15.
van Lohgem, Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie, Deel 49, Nr. 1, **1909** und **1910**, Nr. 18; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 64; Janus, Archiv internat. p. l'hist. de la méd. et la géogr. méd., Année 15, **1910**.
Longcope, Amer. journ. of med. sc., August **1902**.
[1] Lorey, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 1.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, H. 1.
Lösener, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1911**, H. 5.
Lotti & Gigni, Riv. crit. di Clin. med., T. 10, **1909**.
Lucksch, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, **1903**.

MacConkey, Journ. of hyg., **1905**, p. 570.
Mac Naught, Journ. of the Royal Army med. Corps, Vol. 10, **1908**.
[1]Mandelbaum, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 1.
[2]— Münch. med. Wochenschr., **1910**.
Mair, Brit. med. journ., **1908**, Vol. 1.
Malassez & Vignal, Arch. de physiol. norm. et pathol., T. 2, **1883**.
Malvoz, siehe van Ermengem, Handb. d. pathog. Mikroorg. Kolle-Wassermann.
Manteufel, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 52.
Marks, Arb. a. d. Königl. Inst. f. exper. Therap. zu Frankfurt a. M., II, 4, **1908**.
Marmann, Hyg. Rundschau, **1906**, Nr. 17.
Marotte, Progrès méd., **1909**, Nr. 28.
Marx, Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, Orig.
Marum, Arch. f. Ohrenheilkunde, Bd. 78, **1908**.
Martini, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, **1911**.
Marshall, Bull. de l'inst. Pasteur, T. 3.
Mathes & Gundlach, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24.
Matthes, Wollenweber & Dorsch, Klin. Jahrbuch, Bd. 26, H. 3.
May, Journ. of trop. med. and hyg., **1911**, 1, und Journ. of the Royal Institute, Vol. 17, Nr. 9, **1909**.
Mayer, G., Münch. med. Wochenschr., **1908**, S. 2218; Centralbl. f. Bakt., Bd. 53.
Mayer, Moritz, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 44.
Mayer, O., Klin. Jahrb., Bd. 21; Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, H. 5/6.
Meinertz, Klin. Wochenschr., **1910**, Beiheft Nr. 9.
Meinicke & Neuhaus, Med. Klinik, **1909**, Nr. 6.
Meinicke, Jaffé & Flemming, Zeitschr. f. Hyg., Nr. 53.
Mereshowsky, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 65, **1912**.
Messerschmidt, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 66.
Metschnikoff & Besredka, Ann. de l'inst. Pasteur, **1911**, Nr. 12.
Meyer, Zeitschr. f. klin. Medizin, **1907**, Nr. 63.
Meyer, G., Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 47.
[1]Meyer, L., Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 19, H. 11.
[2]— Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 20, H. 4.
Meyerstein, Münch. med. Wochenschr., **1906** und Centralbl. f. Bakt., Bd. 44.
Minelli, Centralbl. f. Bakt., Bd. 42., Ref.
Mitra, Pathologica, Vol. 3, Nr. 15, **1911**.
Möbius, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 43, **1912**.
Montier, Archiv de méd. expér. et d'anat pathol., T. 16.
Mori, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, **1905**.
[1]Morgan, Brit. med. journ., **1905**, 10. Juni.
[2]— Ann. de méd. vét., **1907**, p. 619.
Mosebach, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52.
Mohler & Buckley, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1910**.
Mühlens, Dahm & Fürst, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 48, H. 1.
Müller, Max, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 62, **1912**.
[1]Müller, R., Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 17.
[2]— Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, **1908** und Bd. 58, 1911.
[3]— Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 51; Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 62.
[1]Müller, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1909**, H. 11.
[2]— Berl. tierärztl. Wochenschr., **1909**, Nr. 13.
[3]— Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 20, H. 1.
Müller, R., & Gräf, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 43, **1907**.
Naught, Journ. of roy. army med. corps, **1908**.
Nauwerk & Flinzer, Münch. med. Wochenschr., Nr. 23.
Neelsen, Johne & Gärtner, Breslauer ärztl. Zeitschr., Bd. 21, 88.
Neisser, siehe Eckersdorff.
Netter & Ribadeau-Dumas, Compt. rend. soc. Biol., **1905**, Nr. 31, 32, 33, 35, und T. 62, **1907**; Acad. de méd., **1907**, 12. II. et 7. V. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1907**.
Neufeld, Opsonine. Handbuch von Kolle-Wassermann, **1908**.
Neufeld & Hüne, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, **1906**.
Neumann, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1911**, Nr. 1 (Beil.).

Nicolle & Cathoire, Compt. rend. soc. Biol., **1905**, Nr. 7 u. 8; Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis, **1906**.
Nielsen, Tidskr. f. d. Norsk. Lægef., **1907**.
Nieter, Münch. med. Wochenschr., **1907**.
Nieter & Liefmann, Münch. med. Wochenschr., **1906**.
Nishimo, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 69, **1911**.
[1]Noack & Höcke, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1912**.
[2]— — Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 16, **1912**.
de Nobele, Ann. de la soc. méd., Gand **1899** und **1902**.
Nocard, Publ. de cons. d'hyg., **1893**, 24. März.
Nocard & Leclainche, Maladies microb. des animaux, III édit.
Nocard & Massalin, Compt. rend. soc. Biol., T. 89.
Nuernberg, Private Mitteilung.
Okasaki, siehe Poggenpohl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57.
Or Murray, Rundle & Williams, Lancet, 30 Janvier **1909**.
[1]Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau, **1904**.
[2]— Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 19. Jahrg., Heft 3.
Ostertag & Stadie, Zeitschr. f. Infektionskrankh., d. Haustiere, Bd. 2, **1907**.
Oesterlen, Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1911**.
Oettinger, Bakteriengehalt der Gallenblase bei Cholelithiasis und Cholecystitis. Inaug.-Diss. Halle-Wittenberg **1910**.
Pachino & Schuster, Hyg. Rundschau, Bd. 20, **1910**.
Padlewski, Hyg. Rundschau, **1909**. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47.
Paladino-Blandini, Ann. d'Ig. Sperm., T. 15, **1905**. S. Kayser, Centralbl. f. Bakt., Bd. 40.
Pappenheimer, Proc. New York path. Soc., Vol. 7, 147.
Partisch, Casop lek. cesk., Nr. 15.
Pelz, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1911**.
Pepere, Ann. Inst. sperim., Vol. 18, **1908**; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43.
Pergola, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 63, **1912**.
Petri & Brien, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1910**.
Petzold, siehe Sanitätsbericht der preuß. Armee, **1905**.
Pfeiffer, siehe Kutscher & Meinicke.
[1]Pfeiler, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911**, Nr. 52.
[2]— ebd., **1912**, Nr. 34.
Pitt, Centralbl. f. Bakt., Bd. 49, H. 5, **1909**.
Plath, **1909**, H. 6.
Poels & Dhont, Zweede Raport. Fleischvergifting te Rotterdam, **1893**.
Poggenpohl, Zeitschr. f. Hyg., **1907**, Nr. 57.
Poppe, Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 5, H. 1—2; Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13.
Poppe & Lange, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33.
Porcile, Zeitschr. f. Hyg., H. 50.
Portet, Les microbes de la viande. Leur rôle dans les intoxications alimentaires. Thèse de Toulouse, **1900**.
Pottevin, Ann. inst. Pasteur, 25 juillet **1905**.
Pouchet, Ann. d'hyg., Mars **1897**.
Pratt, Deutsche med. Wochenschr., **1907**; Bost. med. and surg. journ., **1903**.
Preußischer Staat, Gesundheitswesen, 1898—**1910**.
Priefer, Zeitschr. f. Hyg., **1904**, Nr. 46.
Prigge, Klin. Jahrbuch, Bd. 26, H. 3.
Prigge & Sachs-Müke, Klin. Jahrb., Bd. 21, **1909**.
Proescher & Roddy, Journ. of the Americ. med. ass., Vol. 7, **1909**.
Purjesz, Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 36.
Raccuglia, siehe Joest.
Reenstjerna, Deutsche med. Wochenschr., **1910**.
Reichenbach & Seitz, Deutsche med. Wochenschr., **1911**.
Reinhardt & Seibold, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 66, **1912**.
Reinholdt, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 62, **1912**.
Ribadeau, Dumas & Harrier, Compt. rend. soc. Biol., T. 61.
Ribereau, Thèse fac. méd., Paris **1910**.
Rickmann, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911**.
Ridder, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 50.
Riemer, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 47, **1907**.

Rieux & Sacquépée, Compt. rend. soc. Biol., T. 60.
Rimbaud & Rubinstein, Arch. de méd. expér., T. 20, Novbr. **1908** et T. 21, Mars **1909**.
[1]Rimpau, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 24.
[2]— Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, H. 2.
[3]— Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 36.
[4]— Klin. Jahrbuch, **1911**.
[5]— Arch. f. Hyg., **1912**.
[6]— Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 38, **1911**.
[7]— Arch. f. Hyg., Bd. 76, **1912**.
Rings, Med. Klinik, **1907**, Nr. 34.
[1]Rocchi, Gazette degli Ospedali, **1907**, Nr. 87.
[2]— Boll. d. scienze med., fasc. 8.
[3]— Boll. d. scienze med., T. 77, **1906**.
[4]— Boll. d. scienze med. di Bologna, Vol. 7, **1907**; Gaz. d. sc. med. di Bologna, **1906**.
Rolly, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 87, und Münch. med. Wochenschr., **1907** und **1912**, Nr. 11 u. 12.
[1]Rommeler, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 20.
— Klin. Jahrb., Bd. 21, H. 4.
[3]— Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 20, Nr. 4.
[4]— Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, H. 5, **1909**.
[5]— Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 20.
Rodriguez, Compt. rend. de la soc. de Biol., **1905**, Nr. 19.
Rothacker, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., **1913**.
Rousseau, siehe v. Vagedes.
Ruediger, Journ. of infect. diseases, Vol. 8, Nr. 4, **1911**.
Ruge & Rogge, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47.
Sachs-Müke, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1907**, H. 17.
[1]Sacquépée, Bull. de l'inst. Pasteur, Année 15, Nr. 21, **1907**; Ann. d'hyg. publ., Mai 1909; Ref. Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 22. Jahrg., Nr. 12.
[2]— Les empoisonnements alimentaires. Paris, Baillère & Fils, **1909**.
[3]— Compt. rend. de la soc. Biol., **1907**; Kongreßber. Med., Hyg. u. Demogr. Berlin **1907**.
Sacquépée & Bellot, Le Progrès méd., **1909**, Nr. 47; **1910**, Nr. 3.
Sacquépée, Bellot & Combe, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 51, **1911**.
[1]Sacquépée & Chevrel, Bull. d. l'inst. Pasteur, 15me Année, Nr. 2 u. 3.
[2]— — Ann. de l'inst. Pasteur, 20me Année, Nr. 1; Compt. rend., **1905**, Nr. 36.
Saito, siehe Poggenpohl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57 und Deutsche med. Wochenschr., **1908**.
Salmon, Reports of the Commis. of Agric., **1886**.
Salmon & Smith, Annual Report of the Bureau of animal industry, **1885**; The Amer. monthly microscopial journ., **1886**, Nov.; Investigations of infections animal diseases. Bureau of animal industry **1889** und **1890**.
[1]Sammet, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1911**.
[2]— Journ. Roy. Arm. med. Corps, T. 13.
Sanarelli & Agramonte, siehe Otto, Gelbfieber. Handb. der pathogenen Mikroorganismen Kolle-Wassermann.
v. Sandl, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1909**, Nr. 14.
Sangiorgi, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 57.
Savage, Journ. of hyg., Vol. 8, Nr. 5, **1909**.
Scheel, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 49, H. 8/9.
Schellhorn, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1911**.
Schern, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, 33 u. 35. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 61, **1911** u. Bd. 62, **1912**. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1912**, Nr. 14.
Schmidt, P., Münch. med. Wochenschr., **1911**.
Schmidt, Th., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 50.
Schmitt, Zeitschr. f. Infekt. der Haustiere, Bd. 5 u. 9; Deutsche tierärzt. Wochenschr., **1908**, Nr. 47.
[1]Schneidemühl, Die animalischen Nahrungsmittel **1903**.
[2]— Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 20.
Schöne, Berl. klin. Wochenschr., **1909**; Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 65.

Schottelius, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 44.
[1]Schottmüller, Deutsche med. Wochenschr., **1900**, S. 511.
[2]— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, p. 368.
[3]— Handbuch der inneren Medizin von Mohr & Sähelin. Berlin, Springer, **1911**.
Schottmüller & Much, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 91.
Schroeder, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med., **1893**.
Schröder, Münch. med. Wochenschr., **1907**, S. 2517, Ref.
Schüffner, Münch. med. Wochenschr., **1907**.
Schulz, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 13.
Schütze, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1911**.
Schweinburg, Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 9.
Schweinitz & Dorset, A form of Hogcholera. Bureau of animal industry, Oct. **1903**.
Seiffert, Zeitschr. f. Hyg., u. Inf., Bd. 63, H. 2.
Seiffert, G., Med. Klin., **1912**, Nr. 9.
Seitz, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 71, **1912**.
Selander, Ann. de l'inst. Pasteur, **1890**.
Seligmann, siehe Sobernheim.
Selter, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1910**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, **1906**.
Serkowski & Tomczaks, Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel, Bd. 21, **1911**.
Shibayama, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 20; Centralbl. f. Bakt., Bd. 48.
Shibayama & Owada, Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1908**.
Sicard, Presse médicale, **1897**, 2, I.
Silberschmidt, Korresp. f. Schweizer Aerzte; Arch. f. Hyg., Bd. 28; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 30.
Sion & Negel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32.
Skrzynski, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 22, **1908**.
van Slooten, Inaug.-Dissert., **1907**.
Smallmann, Journ. of the Royal Army med. Corps, Vol. 5, **1903**.
Smidt, Henry, Centralbl. f. Bakt., Bd. 38.
Smith, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10, **1891**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, **1894**.
[1]Sobernheim, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44 u. 47, **1909**, Referat-Anhang.
[2]— Hyg. Rundschau, **1912**, Nr. 15 u. 16.
Sobernheim & Seligmann, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6 u. 7; Deutsche med. Wochenschr., **1910**.
Spassokukozky, Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 13.
Spät, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 17.
Springer, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 60, **1911**.
Stadie, siehe Ostertag.
Stadler, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1908**.
Stamm, Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, **1906**.
Stanciewicz, Przeglad lekarski, Bd. 44, **1906**.
Statham, Journ. of Royal Army med. Corps, **1908**.
Steffenhagen, Centralbl. f. Bakt., **1911**; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34.
Sternberg, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, **1900**.
Stolkind, Würzburger Abhandlungen, Bd. 12, **1912**.
Stoll, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 41.
Stromberg, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 58, **1911**.
Strauch, Zeitschr. f. Hyg., **1910**.
Swan, Americ. journ. of the med. sciences, Mai **1906**.
Tartakowsky, Nocard & Leclainche, E. III. Les maladies microbien.
Teodorascu, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, **1912**, Beilage.
Theiler, Fortschritte der Veterinärhygiene, **1906**, H. 6.
Theyne, Lancet, **1907**, Nr. 4367.
Thomas, Klin. Jahrbuch, Bd. 17, **1907**.
Thomassen, Ann. de l'inst. Pasteur, **1897**.
Tiberti, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 60, **1908**.
Titze & Weichel, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1909**.
Töpfer & Jaffé, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, **1906**.
[1]Trautmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 45, **1903**.
[2]— Diskussionsbem. Centralbl. f. Bakt., Ref., Beilage zu Bd. 44.

[3]Trautmann, Med. Klinik, **1911**, Nr. 34/35.
Trincas & Olla, Ann. d'Igiene sperimentale, Vol. 17, **1907**.
Trommsdorff, Arch. f. Hyg., Bd. 55.
Trommsdorff, Rajchmann & Porter, Journ. of hyg., Vol. 11, **1911** und Zeitschrift f. Immunitätsforsch., Bd. 9, **1911**.
Tujikawa, siehe Poggenpohl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57.
Twort, Procedings roy. soc., Vol. 79, 329.
[1]Uhlenhuth, v. Leuthold-Gedenkschrift, Bd. 1.
[2]— Diskussionsbem., Freie Ver. f. Mikrobiol., Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, **1909**; Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1907** und 1908.
[3]— Centralbl. f. Bakt., Orig., **1912**.
[4]— Centralbl. f. Bakt., Bd. 64, **1912**.
[1]Uhlenhuth & Hübener, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1908**.
[2]— Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 29, **1909**.
[3]— Med. Klinik, **1908**, Nr. 48.
[4]— Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforsch., Kraus-Levaditi.
Uhlenhuth, Hübener, Xylander, Bohtz, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, Heft 3 und Bd. 29.
Uhlenhuth, Haendel, Schern, Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1909**, Nr. 24.
Ulrich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, **1906**.
Ungar, Münch. med. Wochenschr., **1908**.
v. Vagedes, Klin. Jahrbuch, **1905**.
Vallée, Rec. de méd. vétér., **1898**.
Vallet & Rimbaud, Arch. de méd. exp. et d'anat., T. 22, **1910**.
Velzen, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 40.
Vigano, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1910**.
Vincent, Compt. rend. soc. Biol., **1903**, Nr. 16.
Vincenzi, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, **1909**.
[1]Voges, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 28, S. 23.
[2]— Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23, **1896**.
Voswinkel & Dunzelt, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 100, H. 5/6.
Waldmann, 16. Congr. internat. de méd., Budapest **1909**; Med. Klinik, 1909, Nr. 5.
Waldmann & Fürst, Münch. med. Wochenschr., **1909**.
Walker, Die Paratyphusepidemie in A. Inaug.-Diss. Zürich, **1908**.
Wassermann, Ostertag, Citron, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 52.
Weber & Haendel, Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 47.
[1]Weichel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33 und 34.
[2]— Inaug.-Diss. Bern, **1908**.
Weinberg & Mello, Bull. soc. path. exot., T. 2, **1909**.
Wells & Scott, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1911**.
Werbitzky, Centralbl. f. Bakt., Orig., **1910**.
Wernicke, Klin. Jahrbuch, Bd. 17.
Wherry, Journ. of inf. dis., Vol. 5, **1908**.
Widal, Sem. méd., **1897**, p. 255.
Widal & Nobécourt, Sem. méd., **1897**.
Wiechert, Dissert. Marburg, **1907**.
Williams, Murray, Rundle, Lancet, Septbr. **1910**.
Wilmann, Die Paracolibacillose (Jensen) der Kälber und ihre Beziehungen zu Fleischvergiftungen. Inaug.-Diss. Bern **1911**.
Winzer, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1911**, H. 3.
Wladimiroff & Kamensky, Breslauer tierärztl. Wochenschr., **1907**, Nr. 2.
Woithe, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44 und Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33.
Wolf, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 6.
Wunschheim, W., siehe Heuser, Zeitschr. f. Hyg., **1910**, Nr. 71.
Xylander, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 18, **1908**; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, H. 1; Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52, **1909**.
Yamanouchi (Inst. Pasteur), Compt. rend. soc. Biol., T. 66, 26 juin **1909**.
Yoshida, Eijro, Arch. f. Hyg., Bd. 69, H. 1.
Zeller, Inaug.-Diss. Leipzig **1908** und Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere usw., Bd. 5, Heft 3/4.
Zimmer, Vortrag i. d. Gesellsch. f. Med. u. Kinderheilk. i. Wien, **1908**.

Zimmermann, Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1910**, Nr. 3.
Zingle, Unters. über den Verlauf der aliment. Infekt. der Bakterien der Fleischvergiftungsgruppe. Vet.-med. Dissert. Dresden-Leipzig, **1911**.
Zlatogoroff, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 48/49, **1911**.
[1] Zupnik, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., Nr. 43; Deutsche med. Wochenschr., **1905**, **1908**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40.
Zweifel, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 58.
Zwick, Centralbl. f. Bakt., Ref., **1909** und Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33.
Zwick & Weichel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, **1910**.

XV.

Die Immunisierung grösserer Tiere und die Serumgewinnung.

Von

Dr. med. **O. Heller** und Dr. med. **F. Krumbein**
Priv.-Doz. in Bern-Dresden. in Bern.

Bis zur Entdeckung und wissenschaftlichen Begründung des Diphtherieheilserums durch BEHRING, EHRLICH und ROUX wurden alle Präparate, die therapeutischen Zwecken beim Menschen dienen sollten, fast ausschließlich mit Hilfe chemischer bzw. pharmakologischer Methoden gewonnen. Der Ausbau der Serumtherapie stellte die charakteristische und unumgängliche Anforderung, am lebenden Tier Medikamente herzustellen, die in möglichst unverändertem Zustand dem Zirkulationssystem und den Geweben des menschlichen Körpers einverleibt werden sollen. Für diese Erfordernisse gab es bis dahin nur zwei Vorgänge, die in entfernter Weise zum Vergleich herangezogen werden können. Es sind dies: die Gewinnung animalischer Pockenlymphe und die Herstellung des Hundswutimpfstoffes nach PASTEUR, beides Präparate, die ausschließlich prophylaktischen Zwecken dienen. Obwohl diese Präparate auch am lebenden Tier gewonnen werden, erfordert ihre Herstellung doch bei weitem nicht die intensive und andauernde Kontrolle in bezug auf Schwankungen im Gesundheitszustand, wie bei den Serum liefernden Tieren. —

Der Vorgang der Erzeugung von Schutzstoffen im Tierkörper nimmt mehrere Monate bis 1/2 Jahr in Anspruch. Es ist deshalb erforderlich, an Tieren zu arbeiten, die nach Art ihres Charakters ruhiges und zuverlässiges Arbeiten ermöglichen, und bei denen andererseits durch gründliche Untersuchungen Krankheiten mit möglichster Sicherheit ausgeschlossen werden können. Als Serumspender sind alle größeren Haustiere zu verwenden. Man benutzt jedoch in überwiegendem Maße Pferde, da sie erfahrungsgemäß zur Gewinnung größerer Mengen und hochwertiger Sera am meisten geeignet sind. Außer anderen Gründen spricht gegen die Verwendung von Rindern das außerordentlich häufige Vorkommen von Tuberkulose, die sich trotz gründlichster klinischer Untersuchung und Anwendung aller diagnostischer Methoden nicht immer am lebenden Tier feststellen läßt, sondern in nicht seltenen Fällen erst bei Gelegenheit der Schlachtung konstatiert werden kann. Auch hat die Herstellung von Rinderserum, das für veterinär-medizinische Zwecke übrigens bei Milzbrand etc.

Anwendung findet, Nachteile, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. —

Die zur Serumgewinnung dienenden Pferde müssen — von Erkrankungen der Gelenke, Knochen und Bänder an den Extremitäten, soweit sie Folgen der Abnutzung durch Arbeitsleistungen sind, von Dummkoller oder Charakterfehlern abgesehen — vollkommen gesund und unbedingt frei sein von Infektionskrankheiten, die auf Menschen oder Tiere übertragbar sind. Die Tiere werden deshalb einer eingehenden körperlichen Untersuchung, durch die die normale Beschaffenheit der Organe und des Zirkulationsapparates ermittelt wird, und der Tuberkulinprobe unterworfen; ebenso ist durch die Malleinprobe und die Komplementbindungsmethode ein etwaiges Bestehen von okkultem Rotz auszuschließen. Neu aufgenommene Versuchstiere sind in einem Quarantänestall einzustellen und bei fortgesetzter Kontrolle ihres Gesundheitszustandes einer Probeimmunisierung zu unterwerfen. Nach 4—6 Wochen erfolgt ihre Ueberführung in den Hauptstall. Gute Ernährung, tägliches Putzen und Bewegen tragen sehr viel dazu bei, die nunmehr intensiv durchgeführte Immunisierung bis zum erfolgreichen Ziele zu bringen.

Während nach der aufsehenerregenden Entdeckung von Behring im Jahre 1893 zunächst ein Hammelserum zur Anwendung kam und später erst Pferdeserum mit einem für heutige Begriffe nur niedrigen Gehalt an Antikörpern, zirka 80—100 Antitoxineinheiten pro Kubikmeter, wird heute die weitaus überwiegende Menge von Serum, die zur Anwendung kommt, ausschließlich von Pferden gewonnen. — Da aber z. B. die Diphtherie eine Krankheit ist, deren Ueberstehen keine hochgradige Immunität erzeugt, so daß der gleiche Patient wiederholt einer Diphtherieerkrankung anheimfallen kann, da ferner zahlreiche andere Krankheiten mit Erfolg serotherapeutisch behandelt werden, so kam es im Laufe der Jahre wiederholt vor, daß die gleichen Individuen mehrfach mit Serumpräparaten, die von Pferden stammen, Injektionen erhielten.

Ohne an dieser Stelle auf die Frage der Serumkrankheit und der Anaphylaxie ausführlich eintreten zu können, muß erwähnt werden, daß die wiederholte Injektion der gleichen körperfremden Eiweißart erhebliche Reaktionen auslösen kann. Man war deshalb bestrebt, für die Reinjektionen ein Serum zu schaffen, das diese Gefahr ausschloß, das also von anderen Tieren stammt. Man kehrte zu diesem Zwecke zunächst zur Bereitung von Diphtherieserum an Hammeln zurück, hat aber in letzter Zeit außer Hammeln auch andere Tiere, insbesondere Ziegen und Rinder, mit Erfolg für die Gewinnung von Diphtherieserum benutzt. — Für andere Sera werden mit Erfolg Esel, Maultiere, für Veterinärzwecke auch Schweine verwendet. —

Die Sera, welche in verschiedenen staatlichen und privaten Instituten im großen gewonnen werden, sind zum Teil rein antitoxische oder antibakterielle Sera, während andere gleichzeitig antitoxische und antibakterielle Eigenschaften aufweisen. Abgesehen von diesen Unterschieden, läßt sich eine Einteilung der Serumpräparate sehr wohl auch durchführen, je nach dem Zweck ihrer Verwendung. Man hat dann zu trennen in solche, die therapeutischen oder prophylaktischen Zwecken dienen, und in andere, die als diagnostische und wissenschaftliche Hilfsmittel zur Verwendung gelangen.

Die therapeutischen und prophylaktischen Sera sind: Diphtherie-, Tetanus-, Streptokokken-, Scharlach-, Staphylokokken-, Genickstarre-, Dysenterie-, Pneumokokken-, Milzbrand-, Schlangengift-, Botulismus-, Tuberkulose-, Cholera-, Pest-, Typhusserum, Antithyreoidin, Antikenfieberserum. Für die Veterinärmedizin kommen noch in Betracht: die Sera gegen den Rotlauf der Schweine, die Schweineseuche und -pest, die Druse der Pferde, die Hundestaupe, die Ruhr und Pneumonie der Kälber, die Geflügelcholera. Als diagnostische Präparate sind vor allen zu erwähnen sämtliche bakteriolytischen, agglutinierenden und hämolytischen Sera.

Besonders aufzuführen ist das Normalserum, das in der Behandlung von Hautkrankheiten und Blutungen in letzten Jahren besonders Beachtung gefunden hat.

Die Gewinnung dieser Sera hat eine, je nach der Art des zur Immunisierung dienenden Krankheitserregers oder seiner Gifte in entsprechender Weise abgestufte Behandlung der Pferde zur Voraussetzung. Für den möglichst ungestörten Verlauf einer Immunisierung ist selbstverständlich, nach der Auswahl geeigneter Tiere, die Beschaffung eines einwandfreien Immunisierungsmaterials eine unerläßliche Vorbedingung. Handelt es sich um die Herstellung antitoxischer Sera (Diphtherieserum, Tetanusserum, gewisse Dysenteriesera, Botulismusserum, Schlangengiftserum), so ist großes Gewicht auf die Beschaffung hochwertiger Gifte zu legen. Bezüglich der Gewinnung dieser Injektionsmaterialien muß auf die entsprechenden Kapitel dieses Handbuches verwiesen werden. Besondere Beachtung ist der Sterilität der Toxine zu widmen. Am empfehlenswertesten ist die Verwendung hochwertiger abgelagerter Toxine, die, falls sie sehr labil sind, im trockenen bzw. ausgefällten Zustand sich besser konservieren lassen und erst am Tage ihres Verbrauches gelöst werden. Jedoch ist zu betonen, daß der Immunisierungseffekt nicht nur von der Hochwertigkeit der Gifte abhängig ist, auch mit Toxinen geringerer Werte lassen sich hie und da sehr wohl brauchbare Sera gewinnen. Für die Herstellung der Gifte ist es aber außerordentlich wichtig, unter den Bakterienstämmen gute Giftbildner zu wählen, sowie bei Bereitung der zusagenden Nährböden besonders Gewicht auf günstige Wachstumsbedingungen, bzw. Temperatur, Sauerstoffgegenwart oder -abschluß usw., zu legen, sowie schließlich den Zeitpunkt der höchsten Giftentwickelung durch geeignete Methoden zu kontrollieren. Alsdann werden die Bouillonkulturen, Bakterien und Flüssigkeit getrennt, die das Gift enthaltende Flüssigkeit wird mit Toluol überschichtet und im Dunkeln bei niederer Temperatur konserviert.

Für eine antibakterielle Immunisierung wird im allgemeinen das Injektionsmaterial stets wenige Tage vor dem Verbrauch frisch hergerichtet. Hier handelt es sich meist um Aufschwemmungen zunächst abgetöteter, später lebender Bakterien, in physiologischer Kochsalzlösung. In den Fällen, in denen es angängig ist, werden meist die Bakterienrasen frischer Kulturen von festen Nährböden abgeschwemmt, möglichst gleichmäßig verrieben, durch sterile Watte filtriert, um etwa doch vorhandene Bakterienklümpchen zu beseitigen, und schließlich, je nach der Bakterienart, bei Temperaturen zwischen 65 und 80° abgetötet. Hierauf folgt eine sorgfältige Prüfung auf Sterilität. Handelt es sich um Bakterienarten, die auf festen Nährböden nur kümmerlich wachsen, oder erheischen es besondere Rücksichten, so

können auch als Injektionsmaterial Bakterienbouillonkulturen zur Verwendung kommen, aus denen wieder, in besonderen Fällen, durch Zentrifugieren die Bakterien allein gewonnen und weiter zu einem Injektionsmaterial verarbeitet werden können.

Einerlei, ob es sich um die Darstellung hochwertiger Toxine, künstlicher Aggressine, Endotoxine oder Bakterienaufschwemmungen handelt, immer muß als oberstes Gesetz gelten mit einem Material zu arbeiten, das von Reinkulturen gewonnen und bei der Zubereitung durch Keime von der Außenwelt nicht verunreinigt wurde.

Was für das Injektionsmaterial zur Gewinnung antibakterieller Sera gilt, gilt im gleichen Umfang für die Erzeugung agglutinierender Sera und im beschränkten Maß auch präzipitierender Sera; nur bei letzteren mit der Einschränkung, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle nicht um bakterielles Material handelt, sondern um natives Serum oder natives Eiweiß anderer Herkunft. — Eine besondere Technik erfordert schließlich die Herstellung von Blutkörperaufschwemmungen zur Gewinnung hämolytischer Sera. Hierbei ist es von Wichtigkeit, isotonische Kochsalzlösung zu verwenden und durch wiederholtes Waschen der Blutkörperchen in solchen Kochsalzlösungen nach Möglichkeit alle Serumreste aus dem defibrinierten und abzentrifugierten Blut zu entfernen, um ein Injektionsmaterial zu erhalten, das lediglich aus Kochsalzlösung und intakten Blutkörperchen besteht, um bei der Immunisierung das eventuelle Auftreten von störenden Präzipitinen zu vermeiden.

Die Praxis der Immunisierung gestaltet sich nun außerordentlich verschieden, je nach Zweck und Ziel der Behandlung. Wenngleich die zahlreichen staatlichen und privaten Seruminstitute für die Gewinnung ihrer Heilsera bestimmte Richtlinien einhalten, so ist zuvörderst doch vorauszuschicken, daß der Erfolg der Immunisierung durchaus nicht ausschließlich dem Willen des Immunisierenden überlassen ist. Eine ganz außerordentliche Rolle spielt die Individualität der Tiere. Charakteristische Merkzeichen oder Gesetze lassen sich bei der Wahl der Tiere nicht aufstellen. Es läßt sich mit keiner Untersuchungsmethode vorher ermitteln, ob ein Tier auf die in Frage kommende Immunisierungsbehandlung mit der Bildung hochwertiger Antikörper antwortet. Einen Aufschluß hierüber erhält man erst bei der Durchführung der Behandlung selbst. Im allgemeinen werden bei der Wahl der Pferde leichtere bis mittelschwere Rassen bevorzugt. Die Tiere sollen nicht zu jung sein. Als unterste Altersgrenze gelten zweckmäßig 4 Jahre; ältere Pferde, 12—15 Jahre, sind bisweilen ungeeignet, doch gelingt es auch, sogar bei noch älteren Tieren, 15—18 Jahre, zu überraschenden Erfolgen zu kommen. Es sei noch erwähnt, daß manche Serumwerke bei der Wahl der Tiere dunkelfarbige den Schimmeln und hellfarbigen vorziehen. — Ueber die Untersuchungen und Prüfungen der Tiere bzw. ihres Gesundheitszustandes, ist das Nötige oben schon erwähnt. Es ist auch besonders deshalb geboten, möglichst fehlerfreie und absolut gesunde Tiere einzustellen, da etwa vorhandene chronische Erkrankungen, z. B. Darmkatarrh, im Laufe der Immunisierung meist Verschlimmerungen erfahren und hinfällige Tiere nur wenig Antikörper produzieren. Von Wichtigkeit ist auch die fachgemäße Beobachtung aller Vorsichtsmaßregeln, die die Einschleppung von Epidemien in die Stallungen hintanhalten (Druse, Brustseuche, Influenza, Tetanus).

Bei Einspritzung der verschiedenen Immunisierungsstoffe ist darauf zu achten, daß der Gesundheitszustand der Tiere nicht leidet. Zwar antwortet der Körper auf die Einspritzung der abgetöteten oder lebenden Bakterien, sowie der Gifte, deren Menge allmählich vorsichtig zu steigern ist, meist mit einer leichten Temperaturerhöhung, sowie mit einer Reaktion am Ort der Einspritzung, die in einer geringen, nach 1—2 Tagen verschwindenden Anschwellung besteht. Auch ist unter Umständen das Allgemeinbefinden während 12 bis 24 Stunden etwas beeinträchtigt und die Freßlust um ein geringes herabgesetzt, doch ist streng darauf zu achten, daß die Tiere während der Dauer der Vorbehandlung nicht erkranken, sondern sich in einem guten Zustand befinden, der, abgesehen von der täglichen Kontrolle, durch monatliche Wägungen überwacht wird. Ein in Behandlung befindliches Tier soll auch am Ende der Behandlung stets Gewichtszunahmen, jedoch nie Gewichtsverluste erleiden. Es ist infolgedessen eine ganz allgemein beobachtete Tatsache, daß die in den verschiedensten Instituten für Serumherstellung aufgenommenen Tiere, besonders wenn sie vorher unter ungünstigen Verhältnissen gearbeitet haben und nur mäßig gepflegt worden sind, trotz der Behandlung mit Krankheitsstoffen in kurzer Zeit eine erhebliche Gewichtszunahme erfahren, glattes, schönes Haar bekommen, mit einem Wort, einen gesunden Eindruck machen.

Die Injektionen erfolgen bei der antitoxischen Immunisierung im allgemeinen subkutan, bei der antibakteriellen Immunisierung, einerlei, ob es sich um abgetötete, abgeschwächte oder lebende Keime handelt, in der Mehrzahl intravenös. Daneben werden bisweilen noch intramuskuläre oder intrapulmonale Injektionen angewandt. Durch ständige tierärztliche Kontrolle werden die den Injektionen folgenden Reaktionen beobachtet, der schädliche Einfluß interkurrenter Erkrankungen wird nach Möglichkeit ausgeschaltet. Je nach den Resultaten dieser Beobachtungen und auf Grund praktischer Erfahrungen werden die Intervalle zwischen den Injektionen bestimmt, die Steigerung der Toxin- und Kulturdosen dem Befinden des Tieres angepaßt. Von außerordentlicher Wichtigkeit ist während des Ganges der Immunisierung die ständige Kontrolle des Ansteigens an Immunisierungseinheiten. Für Deutschland und eine große Anzahl anderer Länder des europäischen Kontinents haben hierfür bei der Wertbemessung, insbesondere der antitoxischen Sera, die Methoden allgemeine Gültigkeit erlangt, die von Ehrlich ausgearbeitet sind (vgl. R. Otto, Die staatliche Prüfung der Heilsera).

Bei der Wertbemessung antibakterieller Sera mangelt es im allgemeinen an Methoden gleicher Präzision, doch ist auch hier mit Hilfe bakterizider Versuche durch Bestimmung des Komplementbindungs- und Agglutinationstiters, sowie vor allem durch den Schutz und Heilversuch beim geeigneten Versuchstier, eine dauernde Ueberwachung ermöglicht.

Injektionstechnik.

Die Einverleibung von Antigen in den Körper großer Versuchstiere erfolgt gewöhnlich durch Injektionen unter die Haut oder in die Halsvene, hie und da auch intramuskulär. Injektionen in die Bauchhöhle oder in das Lungengewebe kommen nur selten zur Anwendung.

Zur Subkutaninjektion bediente man sich früher der mit Lederstempel versehenen Pravazschen Spritze, die aber bald durch die Rouxsche Spritze verdrängt wurde, deren Kautschukstempel leichter sterilisierbar war. Später ersetzte ein Asbestring den Gummiring. Auch die Kochsche Spritze hat eine Zeitlang Verwendung gefunden. Sie hat sich aber trotz mannigfacher Modifikationen, die sie im Laufe der Zeit erfuhr, nicht bewährt. Eine bedeutende Verbesserung brachte sodann die sogenannte Schweizerspritze von Hägeler-Passavant mit der Modifikation von Glücksmann zur Verhinderung des Austretens infektiösen Materials aus dem Kapillarspalt zwischen Stempel und Wand. Der einzige Fehler dieser Spritze war ihre große Zerbrechlichkeit. Diesem Uebelstand steuerte dann die sogenannte Rekordspritze: Stempel, Nadelansatzteil und Verschlußkopf aus Metall, Spritzenzylinder aus Glas mit genauer Graduierung, Dichtung durch Einschleifen des massiven Metallstempels in den Glaszylinder und Einlagerung einer Dichtungsfeder rings um den Stempel. Die Gebrauchsdauerhaftigkeit dieser Spritze ist fast unbegrenzt. Sie findet deshalb in neuerer Zeit fast ausschließlich Verwendung.

Zur Subkutaninjektion sind in erster Linie geeignet die Toxine und Bakterienwaschwässer, sowie künstliche Aggressine, also Flüssigkeiten, die frei sind von körperlichen Elementen. Die Subkutaninjektion läßt sich an allen Körperstellen, an denen reichlich vorvorhandenes Unterhautzellgewebe eine Verschiebung der Haut ermöglicht, ausführen. Bevorzugt werden die Gegenden am Hals, vor und hinter dem Schulterblatt, an den Brustwänden und auf dem Rücken. Vor dem Einstich der Nadel werden an den gewählten Stellen durch Rasieren die Haare entfernt, hierauf wird die Stelle mit Wasser, Seife und Bürste mechanisch gereinigt und dann mit Sublimatalkohol abgerieben. Der Einstich der Nadel darf nicht zu oberflächlich und nicht zu steil erfolgen, da hierbei die injizierte Flüssigkeit statt in das Unterhautbindegewebe in die Haut bzw. unter eine Fascie gepreßt werden kann, wodurch leicht ausgedehnte Drucknekrosen entstehen. Man soll sich vor Ausführung der Injektion deshalb immer von der frei beweglichen Lage der Nadelspitze durch Palpation überzeugen. Das Eindrücken des Spritzeninhalts erfolge möglichst langsam, damit das Gewebe Zeit hat auszuweichen, und keine zu große Geschwulst entsteht, die dem Tiere eine Zeitlang unnötige Schmerzen macht. Bei subkutaner Injektion von infektiösem Material ist nach beendigter Einspritzung darauf zu achten, daß der Stichkanal und die äußere Wunde nicht mit diesem Material infiziert werden. Man sticht deshalb in diesen Fällen die Nadel etwas flacher ein, so daß ein Stichkanal von 2—3 cm Länge entsteht, injiziert das Antigen plus etwas Luft und preßt nun auf die Einstichstelle einen Sublimatwattebausch, unter dem man langsam die Nadel aus dem Stichkanal zurückzieht. Die Injektionsstelle wird dann sorgfältig mit Sublimat 1-prom. abgewaschen und mit einem Kollodiumverbändchen verschlossen.

Sollen lebende oder abgetötete Bakterien zur Immunisierung Verwendung finden, dann werden diese durch die intravenöse Injektion einverleibt, nachdem sie, wie oben erwähnt, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurden. Als Apparat findet hierbei der einfache Hegarsche Trichter und der von Kolle & Krumbein beschriebene Injektionsapparat Verwendung. Die intravenöse Injektion erfolgt gewöhnlich in die Vena jugularis, die durch zentrale Kom-

pression beiderseitig in den Drosselfurchen sichtbar gemacht werden kann. Vor dem Einführen der Nadel in die Vene wird die Einstichstelle ebenso vorbereitet, wie bei der Subkutaninjektion. Nachdem alsdann die Vene durch Anlegen eines Halsriemens mit einem Lederkissen zur Stauung gebracht wurde, wird die Nadel in eine über der Vene aufgehobene Hautfalte flach eingestoßen, etwas zurückgezogen und dann in etwas sterilerer Richtung in die Vene eingestoßen. Hierauf wird die Olive des Kautschukschlauchs vom Injektionsapparat auf die Nadel aufgesetzt. Nach Wegnahme des Halsriemens ergießt sich das Antigen in die Vene, wobei der Apparat ständig mit Kochsalzlösung nachgespült wird. Ist alle Flüssigkeit einverleibt, dann wird der Schlauch mit einem Quetschhahn komprimiert und die Nadel aus der Vene unter einem Sublimatbausch zurückgezogen. Die Weiterbehandlung der Injektionsstelle erfolgt wie bei der Subkutaninjektion. Nach Lüftung des Stöpsels und Abnahme des Quetschhahnes wird der ganze Injektionsapparat in ein Gefäß mit 2-proz. Lysollösung gelegt.

Bei der Verwendung dieses Apparates ist darauf zu achten, daß der Schlauch und das Steigrohr vor dem Aufsetzen auf die Nadel bis zu der Olive mit Kochsalzlösung gefüllt ist. Während der Injektion ist besonders beim Nachgießen ein Eindringen von Luftblasen in das Steigrohr zu vermeiden.

Die intraperitoneale Einspritzungsmethode bedarf nur weniger Worte, da sie bei großen Tieren und speziell bei Pferden selten Anwendung findet. Auch hierbei wird die gewählte Stelle lege artis vorbereitet und dann die mit einer stumpfen Kanüle armierte Spritze nach Verschiebung der Haut in die Peritonealhöhle eingeführt, worauf die Injektion erfolgen kann.

Die intrapulmonale Injektion von Toxin wurde in den letzten Jahren von Rußland aus zur Darstellung von hochwertigem Diphtherieantitoxin empfohlen, da sich dieselbe, wenn einmal geübt, sehr leicht am stehenden Pferde ausführen läßt und ohne große Störungen große Quantitäten gut vertragen und schnell verarbeitet werden. Zu diesem Injektionsmodus bedarf es einer sehr langen Hohlnadel (20 cm), die an der Spritze durch einen eingeschalteten Gummischlauch befestigt wird, damit die Nadel den Bewegungen der Lunge während der Injektion leicht folgen kann. Die Einstichstelle ist der 7. Interkostalraum rechts. Sie wird nach Rasieren, Waschen und Abtupfen mit dem Paquelin kauterisiert. Durch den entstehenden Schorf wird die Nadel dann soweit eingeführt, bis man aus den den Lungenbewegungen korrespondierenden Hin- und Herbewegungen der Nadel erkennt, daß die Spitze ins Lungengewebe eingedrungen ist: man kann dann, wie mitgeteilt wird, mit Leichtigkeit 1 Liter und mehr Toxin injizieren, ohne daß es unangenehme Zufälle geben soll.

Alle kleinen subkutanen Injektionen können am freistehenden Pferde ausgeführt werden. Bei größeren subkutanen und insbesondere bei allen intravenösen Injektionen müssen die Tiere in einen Notstand eingestellt werden, um sie und den Operateur vor Zufälligkeiten zu schützen. Bei den intravenösen Injektionen ist es vorteilhaft, das Tier mit dem von Kolle & Krumbein beschriebenen Suspensionsapparat leicht zu unterstützen, um es bei eventuell eintretender Ohnmacht schonend zu Boden legen zu können. Die letztere läßt sich in manchen Fällen auch vermeiden, wenn dem Tier gleich bei den ersten Erscheinungen ein Eimer kaltes Wasser auf die Hinterhaupts-

gegend gegossen wird. Ebenso leistet eine frühzeitige Aetherinjektion gute Dienste. Nasenbremse und Fesselung der Füße finden am besten keine Anwendung, sie sind auch überflüssig, wenn ein guter Notstand zur Verfügung steht.

Die nach den Injektionen eintretenden Reaktionserscheinungen bestehen im allgemeinen in Unruhe, Freßunlust, Schweißausbruch, Schüttelfrost, Temperatursteigerungen, Durchfällen und ödematösen Schwellungen an der Injektionsstelle und an den Gelenken.

Je nach der Art des einverleibten Antigens tritt die eine oder die andere Erscheinung in den Vordergrund.

Technik der Blutentnahme.

Je nach dem Zweck der Blutentnahme wird die Operation in verschiedener Weise vorgenommen. Benötigt man nur eine kleine Menge Blut, so kann man mit einem kleinen Schnitt in die gestaute Vena facialis antica auskommen, worauf in einem angedrückten Reagenzglas das ausfließende Blut aufgefangen wird. Da die Sterilität des Blutes bei diesem Vorgehen nicht ganz sicher garantiert werden kann, so soll man Blut höchstens 1—3 Tage bei niedriger Temperatur aufbewahren.

Empfehlenswerter ist die Blutentnahme mit Hilfe einer kurzen, sterilen Schlauchleitung unter manueller Stauung aus der Vena jugularis nach Einführung der Kanüle und Aufsetzen der in das Probegläschen reichenden Schlauchleitung.

Soll das Blut zur Serumdarstellung in großen Quantitäten entnommen werden, so geschieht dies am stehenden Pferd auch aus der Jugularis. Nach Anlegung eines kurzen, etwa 1,5 cm langen Schnittes in die Haut über der Vena jugularis führt man durch die Hautwunde den geschlossenen Stiletroikart in die gestaute Vene ein, zieht das Stilett aus der Kanüle zurück, setzt die sterile Schlauchleitung an und läßt in die bereitstehenden sterilen Auffangegefäße Blut einlaufen. Sobald das Blut fließt, wird dem Pferde angefeuchteter (Verhinderung einer etwaigen Staubentwickelung) Hafer gefüttert. Durch die Kaubewegungen wird die Zirkulation und dadurch die Blutung günstig beeinflußt. Auf diese Weise kann man Pferden 6—10, bei großen und stärkeren Pferden bis 12 Liter Blut auf einmal entziehen; stellt sich gegen Ende der Blutung Gehirnanämie ein, so wird die Blutentnahme abgebrochen und nach Abnahme des Schlauches ein mit einem Trichter montierter, steriler Schlauch an die Kanüle angesetzt und mehrere Liter auf Blutwärme erwärmter physiologischer steriler Kochsalzlösung eingegossen. Der Schlauch muß, ehe man ihn anbringt, ganz mit Kochsalzlösung gefüllt sein und darf keine Luftblasen enthalten.

Alle Instrumente und Apparate sind in gespanntem Dampf bei 120° zu sterilisieren, resp. in 2-proz. Lysollösung eine halbe Stunde auszukochen. Zum Auffangen des Blutes dienen Glaszylinder von kleiner Grundfläche und großer Höhe, die $^1/_2$—2 Liter Blut zu fassen vermögen. Diese Gefäße haben eine Reihe von Modifikationen erfahren.

Der Pariser Apparat ist ein zylindriges Glasgefäß von 2 Liter Inhalt, der oben von innen nach außen folgende Bedeckungen trägt:

1. Ein Pergamentpapier, welches fest auf die Oeffnung aufgebunden wird.

2. Einen über dieses Papier ziemlich dicht passenden, aber doch leicht drehbaren Metalldeckel mit Rand aus galvanisiertem Zink, der exzentrisch einen etwa 1,5 cm weiten, runden Ausschnitt hat.

3. Ein Pergamentpapier, welches fest über diesen Metalldeckel gebunden ist.

So montiert, wird das Gefäß nach Einfüllung von 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung im stömenden gespannten Dampf bei 120° sterilisiert. Bei der Blutentnahme wird das oberste Pergamentpapier weggenommen, mit dem gläsernen Ausflußrohr der Kautschukleitung durch die Oeffnung im Zinkdeckel hindurch das untere Pergamentpapier perforiert, worauf man das Blut möglichst ohne Schaumbildung an der Wand des Gefäßes hinabfließen läßt.

Der Sproncksche Apparat ist komplizierter; er besteht aus einem hohen Glasgefäß, das in eine Zinkhülse eingelassen ist, die zwei seitliche, längliche Ausschnitte zeigt, so daß man das Einfließen des Blutes beobachten kann. Die Zinkhülse trägt oben einen Rand, in den sich ein Deckel mit Bajonettverschluß eindrehen läßt, der drei Tubusöffnungen hat. Der eine Tubus dient zur Einfüllung des Blutes, der zweite zur Abnahme des Serums, der dritte und kleinste fixiert in einem Schraubengewinde ein Kompressionssieb aus galvanisiertem Zink. Nach Füllung des Gefäßes und vollständiger Gerinnung des Blutes wird ein galvanisierter Eisenstab mit scheibenförmigem Aufsatz durch den mittleren Oeffnungstubus hindurch in die Schraubenhülse des Siebes eingedreht und mit Gewichten belastet.

Die Blutentnahmen werden in einer Operationshalle vorgenommen. Zu empfehlen ist abwaschbarer Wand- und Bodenbelag, sowie ein freistehender Notstand mit einer Suspensionsvorrichtung. Diese besteht aus 2 breiten Riemen, die unter dem Bauch des Pferdes durchgezogen werden und durch die seitlichen Löcher des Notstandes nach außen mittelst Heberollen ganz straff gezogen werden können. Für Operationen am liegenden, gefesselten Tier dient ein Operationstisch mit aufklappbarem Tischblatt. Das Tier wird stehend mit einem Suspensionsgeschirr an das gepolsterte aufrechtstehende Tischblatt fixiert und dann langsam durch mechanisches Herunterklappen des Tischblattes niedergelegt.

Serumgewinnung.

Ist die Blutentnahme ausgeführt, so werden die Gefäße unter Schutz vor Staub und Licht für 1—2 Tage der Gerinnung und Serumausscheidung überlassen. Die selbständige Auspressung des Serums aus dem Blutkuchen soll durch die äußere Temperatur in gewisser Weise zu beeinflussen sein. Manche Autoren raten deshalb, die Bluttöpfe während dieser Zeit bei einer Temperatur von 2—5° aufzubewahren, andere empfehlen mehr eine etwas höhere Temperatur, z. B. eine solche von 20°. Hat sich das Serum klar und reichlich abgeschieden, so wird es mit sterilen Instrumenten in staubfreien Räumen in sterile Flaschen abgehebert. Da sich bei dieser Prozedur, trotz aller Vorsichtsmaßregeln, leicht vom Blutkuchen rote Blutkörperchen ablösen und mit dem Serum fortgeschwemmt werden, empfiehlt es sich, das abgeheberte Serum abermals während 2 Tagen absetzen zu

lassen und alsdann erneut umzupipettieren. Man erhält so ein von Blutzellen völlig freies, zunächst durchaus klares Präparat.

Zum Zwecke der Konservierung wird dieses mit einer verdünnten Phenol- oder Trikresollösung derart versetzt, daß der Phenol- bzw. Trikresolgehalt auf die ganze Serummenge 0,5 Proz. bei Phenol und 0,4 Proz. bei Trikresol nicht überschreitet. Ist das Serum auf diese Weise konserviert, so daß eine Vermehrung von Keimen im Serum sicher hintangehalten wird und das Eindringen von Keimen durch das aseptische Arbeiten nach Möglichkeit verhütet worden ist, so werden die Gefäße mit sterilen Kautschukstopfen verschlossen, etikettiert und während längerer Zeit, mindestens ca. 6 Monaten, im Kühlen und Dunkeln gelagert. Während dieser Zeit findet zunächst ein ziemlich lebhafter Rückgang im Gehalt an Immunitätseinheiten statt, ein Rückgang, der sich allmählich verlangsamt, bis schließlich das Serum in seinem Gehalt an Einheiten annähernd stationär wird. Während dieser Zeit gehen in jedem Serum auch makroskopisch deutlich sichtbare Veränderungen vor sich, die sicher zum Teil beeinflußt werden durch den Gehalt an Konservierungsmitteln; jedoch auch bei Ausschluß eines solchen, allerdings in geringer Weise, eintreten. Das Serum trübt sich, scheidet Flocken, Schüppchen und kleine Granula aus, die aus Cholestearin und Eiweiß bestehen. Dieser Prozeß kann sehr erhöht werden, falls das Glas, in dem das Serum zur Aufbewahrung kam, nicht von zweckmäßiger Zusammensetzung war oder durch eine zu starke Temperaturerhöhung bei der Sterilisierung nachteilig beeinflußt worden ist. Die Ausscheidungen des Serums setzen sich allmählich zu Boden. Vollzieht sich dieser Prozeß der Klärung nur unvollkommen, so empfiehlt es sich, in schnell laufenden Zentrifugen (3000—5000 Touren pro Minute) zu zentrifugieren.

Soll das Serum nunmehr zur Verwendung vorbereitet werden, so wird es abermals steril umpipettiert und bei dieser Gelegenheit Proben entnommen zur Wertbestimmung und Prüfung auf Sterilität und Unschädlichkeit.

Während die Wertbestimmung sich ausschließlich mit der Feststellung des Gehaltes an spezifischen Immunitätseinheiten befaßt, kontrolliert die Sterilitätsprobe das Fernsein von Mikroorganismen (Serum für humanmedizinische Zwecke muß absolut steril sein; für veterinärmedizinische Zwecke ist ein Keimgehalt, der 100 Keime pro 1 ccm nicht überschreitet, zugelassen), und die Prüfung auf Unschädlichkeit kontrolliert:

1) ob das Serum völlig klar und frei von gröberen Niederschlägen ist,

2) nicht mehr als 0,5 Proz. Phenol bzw. 0,4 Proz. Trikresol enthält,

3) ob es frei von Toxinen, speziell Tetanustoxinen ist (Otto, Die staatliche Prüfung der Heilsera).

Diese Prüfungen werden von den Herstellungsstätten der verschiedenen Sera im allgemeinen, soweit Deutschland in Frage kommt, nach gleichen Grundsätzen vorgenommen. Für die Ueberwachung der Serumgewinnung gelten in Deutschland einheitliche staatliche Vorschriften, ebenso wie für einzelne Sera eine genau präzisierte Prüfungsmethode vorgeschrieben ist, nach der das Serum in den Herstellungsstätten geprüft wird, und der es von der staatlichen Prüfungsstelle zur Kontrolle wiederholt unterworfen wird.

Ueber die staatliche Prüfung der Heilsera, ihre obligatorische oder fakultative Anwendung siehe: Otto, Die staatliche Prüfung der Heilsera (Jena, Gustav Fischer).

Die Herstellung der Sera in verschiedenen Ländern erfolgt entweder in staatlichen oder in Privatinstituten. Rein staatliche Institute existieren z. B. für Dänemark in Kopenhagen (Th. Madsen), Oesterreich-Ungarn in Wien (Paltauf-Kraus). In anderen Ländern existieren neben staatlichen und privaten Instituten solche von großen Verwaltungsverbänden oder Stiftungen (Rußland).

In Deutschland findet die Serumgewinnung in ausschlaggebender Weise durch die Privatindustrie unter strenger staatlicher Kontrolle statt. Die deutschen Seruminstitute für die in der Humanmedizin verwendeten Sera sind:

1) Chemische Fabrik auf Aktien, vorm. E. Schering, Berlin;

2) Farbwerke, vorm. Meister, Lucius & Brüning, Höchst a. M.;

3) Chemische Fabrik E. Merck, Darmstadt;

4) Serum-Laboratorium Ruete-Enoch, Hamburg;

5) Sächsisches Serumwerk und Institut für Bakteriotherapie, G. m. b. H., Dresden.

6) Behringwerk Marburg.

Für Veterinärsera kommen außer den erwähnten noch einige andere in Frage:

Schreiber, Landsberg a. d. Warthe,

Rheinische Serumgesellschaft, Cöln-Meerheim.

Die Abfüllung der Sera geschieht in den verschiedenen Instituten unter Einhaltung aller aseptischen Kautelen mit Abfüllapparaten eigener Konstruktion. Handelt es sich um staatlich kontrolliertes Serum, so geschieht die Abfüllung, Etikettierung und Plombierung unter Aufsicht staatlicher Kontrollbeamten.

Weitaus die größten Mengen aller Serumpräparate gelangen in flüssiger Form zur Abfüllung und Abgabe. Nur ein kleiner Teil wird im trockenen Zustand abgegeben.

Für diese eingetrockneten Sera, die entweder pulverförmig zur lokalen Anwendung kommen sollen oder nachträglich in sterilem Wasser gelöst werden, ist ein Hapterfordernis, sie in evakuierten, zugeschmolzenen Glasgefäßen aufzubewahren, da sie andernfalls unlöslich werden.

Für die Abgabe der Sera gelten in den verschiedenen Ländern ganz verschiedene Gesichtspunkte. Während für Diphtherieserum z. B. in Deutschland ein Gehalt von 350 Antitoxineinheiten pro Kubikzentimeter als Minimalgehalt staatlich zulässig ist (am verbreitetsten wird 400- und 500-faches Serum, im beschränkten Maße hochwertigeres, abgegeben), bringt das Pasteur-Institut in Paris ein Diphtherieserum von durchschnittlich 200 Einheiten pro Kubikzentimeter auf den Markt, andere Institute solche noch erheblich niedrigeren Gehaltes.

Ist schon bei dem Diphtherieserum, das nach der Ehrlichschen Methode am präzisesten von allen Serumpräparaten eine exakte Wertbestimmung zuläßt, die Form der Abgabe in den einzelnen Ländern außerordentlich verschieden, so ist dies noch in weit größerem Maße der Fall bei anderen, insbesondere bei bakteriziden Seren.

Literatur.

Bezüglich weiterer Einzelheiten sei verwiesen auf die Kapitel:

Ficker, Methoden der Antikörperdarstellung. Band II dieses Handbuches.
— Methoden der aktiven Immunisierung einschließlich Herstellung von Antigenen. Ebenda.
v. Wassermann, A., & Wassermann, M., Antitoxische Sera. Ebenda.
Friedberger, Die bakteriziden Sera. Ebenda,

sowie auf die Arbeiten von:

Kretz, Technik der Antikörpererzeugung an großen Tieren Kraus-Levaditi, Handbuch der Immunitätsf., Bd. 2, S. 1.
Pick, Darstellung der Antigene mit chemischen und physikalischen Methoden. Ebenda, Bd. 1, S. 331.
Kolle, Krumbein & Schuermann, Die Technik der Immunisierung größerer Tiere und der Serumgewinnung in den Laboratorien des Schweizer Serum- und Impfinstitutes. Arb. a. d. Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten Bern, **1910**, Heft 6. Gustav Fischer, Jena.

Sachregister.

A.

B.

C.

D.

E.

F.

G.

I.

J.

K.

L.

M.

N.

O.

P.

S.

T.

U.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4362

